

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЁЗА

На правах рукописи

Тихонов Алексей Михайлович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Эргешов А.Э.

Москва – 2022 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>9</b>
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы.....</b>	<b>20</b>
1.1. Эпидемиология ШЛУ МБТ в России и мире.....	20
1.2. Причины формирования, основные направления профилактики и преодоления ШЛУ возбудителя туберкулеза.....	22
1.3. Современные подходы и эффективность химиотерапии больных ШЛУ туберкулёзом.....	26
1.4. Нежелательные лекарственные явления при лечении туберкулёза с ШЛУ возбудителя, профилактика и лечение.....	37
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>43</b>
2.1. Дизайн и клиническая характеристика больных.....	43
2.2. Методы обследования больных.....	53
2.3. Методы статистической обработки исследуемого материала.....	63
<b>ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ГРУПП.....</b>	<b>65</b>
3.1. Клинико-рентгенологические особенности течения ШЛУ туберкулёза лёгких в разных регистрационных группах.....	65
3.2. Микробиологические особенности течения ШЛУ туберкулеза лёгких в разных регистрационных группах.....	71
<b>ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ В РАЗНЫХ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ГРУППАХ.....</b>	<b>83</b>

4.1. Эффективность комплексного лечения больных разных регистрационных групп ШЛУ-ТБ лёгких по критерию прекращения бактериовыделения.....	83
4.2. Эффективность комплексного лечения больных разных регистрационных групп ШЛУ-ТБ лёгких по критерию заживления деструктивных полостей.....	89
4.3. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ легких при использовании разных базовых комбинаций химиопрепаратов по критерию прекращения бактериовыделения.....	92
4.4. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ легких при использовании разных базовых комбинаций химиопрепаратов по критерию заживления деструкций.....	102
4.5. Нежелательные лекарственные реакции при химиотерапии больных ШЛУ-ТБ лёгких в разных регистрационных группах.....	107
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>123</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>136</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>138</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>141</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД - артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АТР - аллерген туберкулезный рекомбинантный

Б - базофилы

ВГЛУ - внутригрудные лимфатические узлы

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГДН - группа диспансерного наблюдения

ГПИ - гематологический показатель интоксикации

ДИ - доверительный интервал

ДН - дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖЕЛ - жизненная ёмкость лёгких

ИНЛР - индекс нежелательных лекарственных реакций

ИПП - искусственный пневмоперитонеум

ИПХП - излечение полости хирургическим путем

КБ - клапанная бронхоблокация

КОЕ - колониеобразующие единицы

КТ - компьютерная томография

КУМ - кислотоустойчивые микобактерии

Л - лимфоциты

ЛИИ - лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛС - лекарственное средство

ЛУ - лекарственная устойчивость

ЛУ-ТБ - лекарственно-устойчивый ТБ

ЛЧ - лекарственная чувствительность

МБТ - микобактерия туберкулеза

Ми - миелоциты

Мо - моноциты

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

МЛУ-ТБ - туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

НЛР - нежелательные лекарственные реакции

НПР - нежелательные побочные реакции

НР - нежелательные реакции

ПТП - противотуберкулезные препараты

ОГК - органы грудной клетки

ОД - органы дыхания

ОШ - отношение шансов

П - палочкоядерные нейтрофилы

Пл - плазматические клетки

ПП - пневмоперитонеум

Пре-ШЛУ - пре-широкая лекарственная устойчивость

ПТД - противотуберкулезный диспансер

ПТП - противотуберкулезные препараты

ПЦР - полимеразная цепная реакция

С - сегмент

РГ - регистрационная группа

РКИ - рандомизированные клинические исследования

РУ-ТБ - туберкулез с устойчивостью к рифампицину

РХТ - режим химиотерапии

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ТБ - туберкулез

ТБ-ПЛУ - туберкулез с полной лекарственной устойчивостью

ТЛЧ - тестирование на лекарственную чувствительность

ТМЛС – терапевтический мониторинг лекарственных средств

ТТГ - тиреотропный гормон

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость лёгких

ХП - химиопрепарат

ХТ - химиотерапия

ЧД - частота дыхания

ЧСС - частота сердечных сокращений

ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ-ТБ - туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью

Э - эозинофилы

ЭК - эндобронхиальный клапан

ЭКГ - электрокардиография

ЭОС - электрическая ось сердца

Ю - юные клетки

Am - амикацин

Bq - бедаквилин

Сm - капреомицин

Cs - циклосерин

Cv - каверна

E - этамбутол

Et - этионамид

Fq - фторхинолон

H - изониазид

Imp - имепенем

Lvf - левофлоксацин

Lzd - линезолид

Mfn - моксифлоксацин

NCI CTCAE - National Cancer Institute Common terminology criteria for adverse events (Национальный институт рака США «Общие терминологические критерии побочных эффектов лечения»)

Pas - парааминосалициловая кислота

Pt - протионамид

Qtc - QT интервал, скорректированный с учетом частоты сердечных сокращений

R - рифампицин

Rb - рифабутин

S - сегмент

Spf - спрафлоксацин

XDR-TB - туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью

Z - пипразинамид



## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ежегодное улучшение эпидемиологической ситуации в России по туберкулёзу является результатом реализации национальных целевых программ в области здравоохранения. В 2021 году ВОЗ исключила Россию из списка стран с высоким бременем туберкулёза. Вместе с тем серьёзные риски в России и мире связаны с увеличением доли больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя туберкулёза. По прогнозам ВОЗ серьёзные последствия несёт для человечества пандемия COVID-19, которая может сопровождаться ростом за период с 2020 по 2025 г.г. заболеваемости туберкулезом более чем на 1 миллион новых случаев в год, в том числе, лекарственно-устойчивых форм заболевания [18, 138]. Мировая и отечественная статистика отчётливо свидетельствуют о нарастании проблемы туберкулёза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [138]. По данным официальной российской статистики за период 2019–2020 годов продолжался рост долевого соотношения больных с МЛУ ТБ среди впервые выявленных больных и всех бактериовыделителей с туберкулёзом органов дыхания – соответственно 32,9-34,0% и 59,9-64,5%. По данным Федерального регистра лиц, больных туберкулёзом в РФ на 31.10.2019 г. было зарегистрировано 50 254 и 10 008 больных МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ соответственно, при этом отмечается статистически достоверное превалирование пациентов с ШЛУ-ТБ во II ГДН по сравнению с I ГДН – 48,5% и 23,4% соответственно. По данным официальной статистики доля больных ШЛУ-ТБ в РФ составляет 18,9% от всех зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ и колеблется от 4,4 до 10,2% среди новых случаев МЛУ-ТБ, 7,4-13,3% – при рецидивах МЛУ-ТБ, 18,5-30,8% – у пациентов, повторно начинающих лечение с МЛУ-ТБ [6]. Вместе с тем, в аналитическом обзоре основных показателей противотуберкулёзной работы в 2018-2019 гг. приводятся данные о росте числа зарегистрированных для лечения случаев с ШЛУ МБТ (до

начала курса химиотерапии) с 4775 до 5347 человек. В расчете на долю это составило 36,3% относительно зарегистрированных случаев впервые выявленных пациентов и случаев лечения рецидивов туберкулёза с МЛУ МБТ. Показатели официальной статистики по туберкулёзу с ШЛУ возбудителя в отечественной и мировой литературе долгое время отсутствовали. Вместе с тем, известно, что ШЛУ-МБТ инфекция подчиняется принципиально иным эпидемиологическим закономерностям распространения и аккумуляции в природе и обществе. Установлено, что элиминация больных ШЛУ-ТБ из эпидемиологической когорты происходит значительно медленнее в отличие от больных с другими спектрами лекарственной устойчивости возбудителя, тем более лекарственно-чувствительного туберкулёза. Это связано в первую очередь со сложностями лечения ШЛУ-ТБ. Показатель эффективности лечения МЛУ ТБ в мире составляет 58%, а ШЛУ ТБ – 43% [137]. Российские показатели эффективности лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза составляют соответственно 54% и 42% [35]. Мировой индикатор показателя эффективности лечения МЛУ туберкулёза установлен на уровне 75%. Многочисленными исследованиями доказано, что эффективность лечения и прогноз заболевания в значительной степени определяются, наряду со спектром лекарственной устойчивости возбудителя, характером и объёмом поражения лёгочной ткани, а также приверженностью пациента к лечению. С этой точки зрения представляет большой научно-практический интерес оценка особенностей течения ШЛУ туберкулёза и характера дополнительной лекарственной устойчивости МБТ у больных с различной историей химиотерапии в разных регистрационных группах. Современная стратегия лечения больных с ШЛУ возбудителя предусматривает назначение V режима химиотерапии с обязательным включением наиболее эффективных химиопрепаратов – беквамина, линезолида, фторхинолоновых антибактериальных препаратов последних поколений. Стратегия и тактика комплексного лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза с использованием хирургических методов лечения всегда носит

индивидуализированный характер. Клинические рекомендации «Туберкулёз у взрослых» (2022) регламентируют решение вопроса о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства врачебной комиссией с участием врача-торакального хирурга и врача-фтизиатра до начала химиотерапии и в период химиотерапии. Вместе с тем, на практике часто постановка вопроса об операции происходит на этапе, когда исчерпаны все возможности консервативного лечения. Подобная практика является неправильной, приводящей к снижению эффективности лечения, росту инвалидизации и ухудшению эпидемиологической ситуации по туберкулёзу. Возникает потребность в оценке эффективности лечения больных ШЛУ-ТБ при использовании различных методов комплексной химиотерапии, включая коллапсотерапию, клапанную бронхоблокацию и хирургию, у больных с разной историей заболевания, имеющих различный объём и характер поражения лёгочной ткани.

Наряду с использованием новых противотуберкулёзных препаратов сохраняет актуальность рациональное комбинированное применение имеющихся химиопрепаратов [11, 36, 60]. В условиях прогрессирующего увеличения количества лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя, использование новых препаратов должно проводиться с учётом стратегии сдерживания роста лекарственной резистентности. Серьёзной проблемой при лечении ШЛУ-ТБ является высокий риск развития нежелательных реакций, при этом неустранимые реакции по своим последствиям сравнимы с лекарственной устойчивостью к данному препарату.

С 2021 года ВОЗ изменила дефиниции и понятия терминов пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ. Если определение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) осталось неизменным, то пре-ШЛУ-ТБ ВОЗ формулирует как туберкулез, который соответствует определению МЛУ-ТБ, или рифампицин-устойчивый ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину). Туберкулёз с ШЛУ-МБТ, согласно новой дефиниции, также отвечает понятию МЛУ-ТБ, или

рифампицин-устойчивого ТБ, и, кроме этого, проявляет устойчивость к фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду (либо обоим препаратам).

Таким образом, на фоне роста доли ШЛУ-ТБ возрастает актуальность изучения эффективности комплексной химиотерапии и её составляющих у этой категории больных. Также сохраняет актуальность оценка эффективности различных комбинаций противотуберкулёзных препаратов у больных ШЛУ-ТБ.

### **Степень разработанности темы исследования**

Туберкулёз лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя является наиболее значимой проблемой современной фтизиатрии. Низкая эффективность лечения больных с данной структурой спектра ЛУ МБТ во многом связана с расширением дополнительного спектра лекарственной устойчивости возбудителя, вплоть до тотальной резистентности, развитием нежелательных явлений в процессе длительного лечения, ограничениями в выборе химиопрепарата [10, 32, 61, 139].

Важнейшим достижением последних десятилетий во фтизиатрии является фундаментальное изучение молекулярно-генетических аспектов микобактерии туберкулёза, позволяющее в короткие сроки идентифицировать возбудителя и определять его лекарственную резистентность к основным химиопрепаратам. На этом построена современная стратегия и тактика химиотерапии туберкулёза. Вместе с тем, на эффективность лечения и прогноз заболевания у больных туберкулёзом лёгких в значительной степени оказывают влияние характер и выраженность морфофункциональных изменений лёгочной ткани, приверженность пациента к лечению, функциональное состояние органов и систем макроорганизма. Большое внимание уделяется сегодня научным исследованиям, направленным на совершенствование персонифицированного подхода к больному туберкулёзом, базирующимся на изучении фармакогенетических маркеров

пациента. За последние годы в практику фтизиатрии вошли новые и перепрофилированные препараты с выраженной противотуберкулёзной активностью – бедаквилин, моксифлоксацин, линезолид. На стадии регистрации находятся некоторые другие лекарственные средства. Современные научные публикации содержат достаточно информации по эффективности новых режимов химиотерапии [10, 32, 51, 60, 115]. Вместе с тем, мало внимания в научной литературе уделяется оценке состояния макроорганизма, степени органных нарушений и, в связи с этим выбору эффективной комбинации химиопрепаратов. Не изучены предпочтительные комбинации химиопрепаратов в формировании режима лечения ШЛУ туберкулёза у больных с различным объёмом поражения лёгочной ткани и дополнительной лекарственной устойчивостью возбудителя, не дана клиническая оценка их эффективности и безопасности. Рекомендации ВОЗ и национальные руководства при выборе режима химиотерапии ориентируются исключительно на спектр лекарственной устойчивости микроорганизма, при этом часто не учитываются особенности макроорганизма, ассоциированные с различным объёмом и характером поражения у больных разных регистрационных групп.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем индивидуализированного подхода к выбору режима химиотерапии, методов коллапсотерапии и хирургического лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-рентгенологические особенности течения туберкулёза с ШЛУ возбудителя у впервые выявленных, ранее леченных и больных с рецидивами заболевания.

2. В сравнительном аспекте изучить спектры дополнительной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью у впервые выявленных, ранее леченных пациентов и больных с рецидивами туберкулёза лёгких
3. Изучить частоту применения искусственного пневмоперитонеума, эндобронхиального клапана и хирургического метода лечения у впервые выявленных, ранее леченных больных ШЛУ туберкулезом и больных с рецидивами заболевания.
4. Изучить эффективность комплексного лечения больных ШЛУ туберкулезом лёгких в зависимости от подхода к комплексному лечению, а именно, выбора режима химиотерапии, применения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации или оперативного вмешательства.
5. Изучить частоту и характер нежелательных реакций у впервые выявленных, ранее леченных больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациентов с рецидивами заболевания.
6. Разработать алгоритм индивидуализированного подхода к ведению больных ШЛУ туберкулезом лёгких с различной историей заболевания.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучены в сравнительном аспекте особенности клинического течения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и спектры дополнительной ЛУ возбудителя у впервые выявленных, ранее леченных больных и пациентов с рецидивами заболевания.

Впервые изучена эффективность комплексного лечения ШЛУ-ТБ легких у больных разных регистрационных групп, в том числе с использованием различных базовых комбинаций химиопрепаратов.

Получены новые данные о характере нежелательных лекарственных реакций при использовании различных комбинаций противотуберкулёзных препаратов в лечении больных туберкулезом лёгких с ШЛУ МБТ.

Впервые разработаны подходы к комплексному лечению больных впервые выявленным, ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациентов с рецидивами заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Изучены клинико-рентгенологические и бактериологические особенности ШЛУ-ТБ лёгких, отличающие течение заболевания у впервые выявленных, больных с повторными курсами химиотерапии и рецидивами.

Изучена эффективность применения различных комбинаций противотуберкулёзных химиопрепаратов в лечении ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных регистрационных групп.

Проведена оценка доли и эффективности применения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации и хирургических методов в комплексном лечении больных ШЛУ-ТБ лёгких разных регистрационных групп.

Разработаны предложения по формированию наиболее эффективных комбинаций противотуберкулёзных химиопрепаратов в лечении различных регистрационных групп больных с ШЛУ ТБ лёгких.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование является открытым нерандомизированным ретро- и проспективным исследованием. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, базируемых в статистических программах Statistics 23.0. Статистическую обработку материала проводили при уровне статистической значимости 0,05.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Больные впервые выявленным, ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациенты с рецидивами заболевания достоверно отличаются между собой по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам, что предопределяет возможность дифференцированного подхода к комплексному лечению.
2. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным ШЛУ туберкулезом легких с применением режимов химиотерапии, включающих одновременно линезолид, бедаквилин и моксифлоксацин, а также методы коллапсотерапии на ранних этапах (к 4 месяцам) лечения выше по сравнению с пациентами, получавшими режимы химиотерапии без бедаквилина. У ранее леченных больных и пациентов с рецидивами заболевания одновременное применение линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина совместно с методами коллапсотерапии позволяет добиться наиболее высоких результатов по прекращению бактериовыделения к концу интенсивной фазы химиотерапии.
3. Комплексное лечение больных впервые выявленным, ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и с рецидивами заболевания с включением методов коллапсотерапии и оперативного вмешательства позволяет добиться высоких результатов абацилирования и ликвидации полостей распада в процессе интенсивной фазы терапии.
4. Частота нежелательных лекарственных реакций в группах с применением бедаквилина и без применения бедаквилина у больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, а также у пациентов с рецидивами значительно не различаются. Наиболее часто наблюдаются побочные реакции 1 и 2 степени.



### **Степень достоверность и апробация результатов**

Основные результаты исследования доложены и обсуждены: на XV Ежегодной конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2016); Ежегодной Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2017); XXVII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017); 29 the ERS International Congress (Madrid, Spain, 2019). Апробация диссертация состоялась 05.07.2021 (протокол №8). На заседании отделов: фтизиатрии, дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракарпоральных методов лечения, хирургии, микробиологии, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, иммунологии, клинко-диагностического, детско-подросткового, научно-организационного отделов ФГБНУ «ЦНИИТ».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Представленные научные положения диссертационного исследования соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанный комплекс мероприятий по лечению больных ШЛУ-ТБ внедрен в клинику отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ».

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании, лечении и ретро- и проспективном наблюдении 271 больного с ШЛУ туберкулезом. Автором проведён анализ состояния пациентов в динамике, статистическая

обработка материала и описание результатов основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых научных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 2 – в издании, входящем в международную базу данных Scopus.

### **Связь темы диссертации с планом научных работ ФГБНУ «ЦНИИТ»**

Диссертационное исследование проводилось на клинической базе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Диссертационная работа является частью комплексной программы научных исследований ФГБНУ «ЦНИИТ» «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом»; номер госрегистрации 121122000261-4. Протокол диссертационного исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» 11.10.2016 г. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук утверждена Ученым советом ФГБНУ «ЦНИИТ» 19.02.2019г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, иллюстрирована 30 таблицами и 16 рисунками, включает 2 алгоритма. Библиографический указатель включает 143 литературных источника, из них 62 отечественных и 81 зарубежную публикацию.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология широкой лекарственной устойчивости МБТ в России и мире

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г. показатель заболеваемости туберкулезом (ТБ) в мире составляет – 9,9 млн. новых случаев заболевания в год, среди получавших лечение пациентов было зарегистрировано 482 683 случаев туберкулезом с устойчивостью МБТ к рифампицину (РУ) и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ [139].

В Российской Федерации показатель общей заболеваемости туберкулезом в 2020г. составил 32,4 на 100 000 населения, а смертности – 4,7 на 100 000 населения [58]. Несмотря на некоторые улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в мире и в РФ ситуация остается напряженной. Это связано с увеличением числа случаев не только с рифампицин-резистентным штаммом, но и с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ) [138].

В 2020 г. по сравнению с 2019 г. в Российской Федерации показатель общей заболеваемости туберкулезом снизился на 21,4% (с 41,2 до 32,4 на 100 000 населения). Показатель рецидивов туберкулеза (повторная заболеваемость) снизился в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 9,6% (с 8,3 до 7,5 на 100 000 населения). Показатель смертности от туберкулеза снизился в 2020 г. по сравнению с 2019 г. на 7,8% и составил 4,7 на 100 000 населения (в 2019 г. – 5,1 на 100 000 населения) [58].

Проблема туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий (МБТ) становится все более актуальной [18, 40].

Предполагают, что одной из основных причин этой устойчивости являются генетические мутации [6, 53, 131]. В 2006 г. появился более устойчивый штамм *M. tuberculosis*, XDR-TB, который устойчив не только к

изониазиду и рифампицину, но и к фторхинолонам и аминогликозидам второго ряда.

Первые случаи ШЛУ были отмечены в Италии в 2003 г., но впервые были зарегистрированы в 2007 г. из-за отсутствия методов тестирования лекарственной чувствительности [101]. Позже такие случаи были отмечены в Иране, Индии и Южной Африке [110]. В 2016 г. был выявлен туберкулез у 30 380 пациентов, вызванный штаммами с ШЛУ [130].

Почти половина этих случаев приходится на Индию, Китай и Российскую Федерацию [58]. По оценкам экспертов ВОЗ, примерно у 9,6% этих пациентов был туберкулез с ШЛУ МБТ. По мнению специалистов ВОЗ, невозможным является достижение целей стратегии этой организации по ликвидации туберкулеза без борьбы с резистентностью МБТ к антимикробным препаратам [136].

В Российской Федерации за последние 10 лет наряду со снижением заболеваемости туберкулезом и смертности от него, неуклонно нарастает число больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя [15, 23, 25, 27,28].

Одной из причин распространенности МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ является низкая эффективность лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом. По данным ВОЗ в 2019 году эффективность лечения этой категории пациентов в мире в среднем составила 57% [138], в РФ – 54% [35].

В настоящее время отмечается ежегодным ростом доли пациентов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: с 13,0% среди впервые выявленных пациентов в 2009 году до 29,0% в 2018 году. Известные противотуберкулезной службе контингенты бактериовыделителей («бациллярное ядро») также существенно пополнились пациентами с МЛУ/ШЛУ возбудителя, которые в 2018 году составили 55,0% от всех бактериовыделителей [58].

При этом эффективность лечения ШЛУ ТБ данной категории пациентов составляет всего 37%, тогда как для достижения эпидемиологического

благополучия значение этого показателя должно достигать не менее 75%.

Несмотря на появление сообщений, согласно которым в последние годы удалось значительно повысить эффективность лечения туберкулеза [69], согласно докладу ВОЗ, только 54% пациентов с МЛУ-ТБ и 30% пациентов с ШЛУ-ТБ успешно завершили лечение [134], однако, по мнению некоторых авторов, фактические значения этих показателей несколько ниже. Показатели смертности от МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ составляют соответственно 16% и 28%, но реальный уровень, как предполагают, в два раза выше, если учитывать смертность больных, которые прервали наблюдение у специалистов. При этом с расширением спектра лекарственной устойчивости снижается частота благоприятных исходов лечения заболевания [42, 100]. Достаточно высокая длительность жизни некоторых пациентов с ШЛУ-ТБ после неэффективного лечения также представляет постоянную угрозу передачи лекарственно-устойчивой *M. Tuberculosis* [24, 75].

Учитывая современный уровень перемещений населения в мире, специалисты прогнозируют существенное изменение карты распространенности ШЛУ-ТБ в ближайшие годы, при этом считают, что ни одна страна не останется не затронутой этой формой заболевания [52, 59].

## **1.2 Причины формирования, основные направления профилактики и преодоления ШЛУ возбудителя туберкулеза**

Исторически вспышки ТБ в новейшей истории человечества были сопряжены по времени с активной индустриализацией, урбанизацией, недостаточным питанием и низким уровнем жизни. Эти социальные детерминанты, являясь факторами риска развития ТБ сами по себе, способствуют влиянию и других факторов риска - низкой доступности лечения ТБ и низкой приверженности лечению. Всё вышеперечисленное может в итоге приводить к неэффективному лечению или его отсутствию, что

в свою очередь способствует развитию устойчивости *M. tuberculosis* к используемым в лечении лекарственным средствам [89, 137].

Первые попытки моделирования распространения ТБ были предприняты Karel Styblo, который предположил, что для снижения распространения этой инфекции необходимо выявлять не менее 70% случаев и успешно излечивать 85% случаев [97]. По мнению Dheda K. et al. (2017), эндогенная реактивация латентной инфекции может замедлить снижение заболеваемости ТБ. В связи с этим необходимо, чтобы появление лекарственной устойчивости не опережало появление новых противотуберкулезных ЛС.

Безусловно, реализация мероприятий по ликвидации вышеперечисленных социальных проблем, требует участия правительственных органов, участия международных организаций и улучшения экономического положения ряда стран. Все это в комплексе со специальными социальными программами по борьбе с ТБ и ВИЧ, а также с курением и наркоманией будет может быть эффективно как в отношении ТБ, вызываемого МБТ, чувствительной к противотуберкулезным препаратам, так и устойчивого к ним ТБ [4].

Рост числа пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя сопровождается появлением новых серьезных проблем, таких как удлинение сроков лечения, и, как следствие, сложностями формирования приверженности лечению. Кроме того, нельзя не отметить существенное удорожание лечебного процесса, связанного как с необходимостью формирования новых алгоритмов диагностики, так и с использованием для лечения дорогостоящих медикаментов второго ряда. Кроме того, туберкулез с МЛУ/ШЛУ МБТ создает значительные проблемы при проведении химиопрофилактики и превентивного лечения [14].

Известно, что активный ТБ наблюдается лишь у небольшой доли в общей популяции людей, зараженных *M. tuberculosis*, у остальной части инфекция протекает скрыто. Полагают, что реактивации латентной

туберкулёзной инфекции в ближайшие несколько десятилетий будет выступать в качестве основного источника резистентных штаммов МБТ [13, 29].

Проведен ряд экспериментальных исследований по изучению патогенеза развития лекарственной устойчивости МБТ. Следует отметить, что *in vitro* не удалось продемонстрировать нарастающее появление резистентности при нерегулярном воздействии препаратов в составе комбинированного режима [124]. Однако, в этих экспериментах не была учтена вариабельность фармакокинетики используемых ЛС [111], а также гетерогенность бациллярных штаммов в условиях человеческого организма.

В последние годы использование молекулярных тестов на лекарственную чувствительность *M. tuberculosis* значительно сократило срок диагностики ТБ [125]. Для исследования могут быть отобраны различные биологические образцы (мокрота, спинномозговая жидкость, плевральная жидкость, моча, кровь, стул) [68]. Для их исследования применяются тесты амплификации нуклеиновых кислот (НААТ), позволяющие прогнозировать резистентность к ключевым препаратам первой и второй линии лечения ТБ [77]. Однако, большинство доступных тестов ограничено лишь несколькими мишенями действия ЛС, поэтому их применение является оправданным в тех случаях, когда подбирается индивидуальная схема лечения [117].

Относительно недавно ВОЗ было одобрено использование автоматизированного экспресс-теста на основе амплификации нуклеиновых кислот Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) для применения в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ. Тест позволяет одновременно обнаруживать ТБ и резистентность к рифампицину. Разработана и новая версия теста Xpert MTB/RIF Ultra [71], которая характеризуется более высокой чувствительностью у пациентов с олигобациллярной формой заболевания и у ВИЧ-положительных больных [79].

Данный тест должен повысить эффективность процедуры выявления устойчивости к рифампицину. В исследовании с использованием образцов спинномозговой жидкости тест Xpert MTB/RIF Ultra оказался более



чувствительным у пациентов с подозрением на туберкулезный менингит [66]. В то же время применение этого теста может быть в ряде случаев привести к неправильной тактике результата и выбору тактики лечения в связи с тем, что его использование основано на оценке устойчивости к рифампицину [88]. В последние годы были предложены новые тест-системы, включающие выявление устойчивости к изониазиду, фторхинолонам и инъекционным препаратам второй линии (SLID) [140].

Другой вариант анализа осуществляется с помощью тестов, основанных на применении методов молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (line probe assays, LPA). Результаты этого теста позволяют идентифицировать пациентов с активным ТБ с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, SLID и фторхинолонам с умеренной и высокой точностью (Например, Hain Lifescience, Nehren, Germany; AID Diagnostika, Straßberg, Germany) [104], другой, как полагают, более точной системой является система Fluorotype MTB (Hain Lifescience, Nehren, Germany), применение которой, как полагают, позволяет более точно выявлять устойчивость к ЛС у больных ТБ [90].

В качестве оптимального способа ТЛЧ в настоящее время рассматривается полногеномное секвенирование, то есть секвенирование всего микобактериального генома (whole genome sequencing, WGS) [109]. Результаты его применения позволяют выявлять мутации, связанные с резистентностью микроорганизма. Для осуществления этой диагностики необходимо относительно большое количество обогащенной микобактериальной ДНК. Несмотря на то, что прямое секвенирование возбудителя в материале из свежих клинических образцов в случаях с положительным мазком возможно с использованием специальных методик обогащения пробы [70, 132]. Считают, что после решения этой проблемы обогащения ДНК, информация, полученная с помощью компьютерного анализа последовательностей в рамках метода WGS, станет в дальнейшем основным методом прогнозирования лекарственной устойчивости на

молекулярном уровне [82, 118]. При этом все мутации, потенциально кодирующие резистентность к лекарственным средствам, должны быть охарактеризованы с помощью всестороннего фенотипического анализа минимальных ингибирующих концентраций [77, 99].

### **1.3. Современные подходы и эффективность химиотерапии больных ШЛУ туберкулёзом**

Важными факторами борьбы с туберкулезом также являются точная диагностика и эффективный скрининг на лекарственную устойчивость. Необходимо своевременное выявление случаев ШЛУ ТБ и проведение последующей эффективной химиотерапии [61,48]. Лечение ШЛУ-ТБ требует использования противотуберкулезных препаратов третьей линии, что сопровождается высокой частотой побочных эффектов, превышающей таковую при применении противотуберкулезных лекарственных средств (ЛС) первой или второй линии [41, 46, 47].

В последние десятилетия были предприняты значительные усилия для стандартизации подходов к лечению больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. В 2020 году в РФ предложены новые клинические рекомендации, в которых показан прием лекарственных препаратов по больным с ШЛУ ТБ по V режиму химиотерапии длительностью не менее 20 месяцев: интенсивная фаза – не менее 8 месяцев; фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев для достижения стойкого эффекта от проводимой терапии. Рекомендуется в интенсивной фазе индивидуализированного V режима назначение комбинации, одновременно включающей не менее пяти антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов с предполагаемой или сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя для полного подавления микробной популяции [14].

В целом сложность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ обусловлена большой длительностью терапии (до 20–24 месяцев), ее высокой

токсичностью, стоимостью и неудовлетворительными клиническими результатами [113, 135]. До недавнего времени рекомендуемая схема лечения ШЛУ-ТБ включала, среди прочих препаратов, фторхинолон и инъекции ЛС второй линии (амикацин, капреомицин или канамицин) [80]. Следует учитывать и такой аспект, как необходимость разработки и применения индивидуализированных схем терапии, которые потенциально могут привести к высоким показателям излечения у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ. В то же время штаммы, обнаруженные у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, особенно из Европы, характеризуются высокими уровнями резистентности к препаратам второй линии [86]. Стандартизированные схемы, такие как более короткий режим, одобренный ВОЗ, скорее всего, не подходят для этой ситуации и их применение в данных группах населения может привести к увеличению МЛУ-ТБ [93].

В работе Кузьминой Н.В. и соавт., (2020 г.) прекращение бактериовыделения достигнуто у 68,1% больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, закрытие полостей распада достигнуто у 65,7 % [30].

В статье Ивановой Д. А. и соав., проводилась оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2019 г. [20] Основой режима считали бедаквилин, вторым препаратом назначали линезолид в дозе 600 мг/сут, следующим включали циклосерин или теризидон. Четвертым по частоте назначения был один из фторхинолонов IV генерации (преимущественно моксифлоксацин). Нейротоксические реакции преобладали в структуре НР 3-4-й степени тяжести. К тяжелым нейротоксическим реакциям отнесены случаи значительного прогрессирования когнитивной дисфункции, тяжелой бессонницы с нарушением повседневной активности пациента, депрессии, а также развитие тяжелой периферической нейропатии, связанной с приемом линезолида (у 7,4% пациентов). Снижение слуха, головокружение развились у 6,6% человек.

Именно объективно тяжелые нейро- и ототоксические реакции были причиной отмены препаратов в 40% случаев. Чаще отменяли моксифлоксацин (у 10,7% пациентов) и линезолид (у 6,6%). Авторы считают, что причиной преобладания в спектре НЛР нейротоксических проявлений является сочетание в схеме как минимум трех препаратов с известным нейротоксическим действием (линезолид, циклосерин, фторхинолоны).

Иванова Д. А. и Борисов С. Е. предложили перечень показаний к отмене ПТП при развитии нейротоксических реакций: периферическая невропатия с болевым синдромом, рефрактерны м к консервативной терапии; прогрессирующая полинейропатия на фоне приема линезолида; суицидальные идеи; тяжелая депрессия, рефрактерная к лечению, с невозможностью самообслуживания; острый психоз (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, паранойя, кататония, девиантное, в том числе агрессивное поведение, дезориентация), любой впервые возникший приступ судорог; выраженная головная боль с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; тяжелая бессонница с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; выраженная сонливость («оглушение») с нарушением повседневной активности [20, 21].

Оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г., у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в условиях клинической практики.

Методы. Проведен ретроспективный анализ частоты, спектра, тяжести и факторов риска нежелательных реакций (НР) при реализации режимов химиотерапии согласно рекомендациям ВОЗ 2019 г. у 122 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью в рамках программного применения новых противотуберкулезных препаратов. Результаты. Частота НР составила 64,8% (95%-ный ДИ 55,9-72,7%), преобладали гастроинтестинальные, сердечно-сосудистые и аллергические реакции, фактором риска являлось наличие

сопутствующей патологии (ОШ = 6,44, 95%-ный ДИ 1,91-21,76). НР 3-4-й степени тяжести отмечены у 24,6% (95%-ный ДИ 17,8-33,0%), с преобладанием нейро-, ото- и гепатотоксических реакций, факторами риска являлись женский пол (ОШ = 3,15, 95%-ный ДИ 1,32-7,53) и осложнения химиотерапии в анамнезе (ОШ = 3,50, 95%-ный ДИ 1,49-8,70). Отмена минимум одного противотуберкулезного препарата в связи с НР потребовалась у 26,2% (95%-ный ДИ 19,2-34,7%), любого из препаратов группы А в течение первых 6 мес. химиотерапии - у 13,9% (95%-ный ДИ 8,8-21,3%) пациентов.

В проспективном открытом нерандомизированном одноцентровом исследовании у 315 больных изучены эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на первоочередном назначении бедаквилина, линезолида, левофлоксацина/моксифлоксацина и циклосерина/теризидона. Длительность наблюдения за пациентами составила не менее 24 мес., широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) имела место у 52,4%, большинство пациентов (50,8%) имело неэффективный предыдущий курс лечения, серьезная сопутствующая патология выявлена у 89,5% пациентов. Результаты исследования. У 104 пациентов длительность приема бедаквилина была ограничена стандартными 24 нед., у 42 - продлена до 36 нед., у 56 - до 48 нед., а 94 пациента получали бедаквилин более 48 нед. Увеличение длительности приема бедаквилина свыше 24 нед. обеспечило достоверное повышение эффективности лечения (вне зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ) с 66,2% (95%-ный ДИ 54,4-77,9%) до 84,3% (95%-ный ДИ 80,0-89,7%). Отмечена хорошая переносимость используемых режимов: серьезные нежелательные побочные реакции (НПР) отмечены только у 27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не является существенным (отмена бедаквилина из-за НПР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НПР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов [10].

Проведена оценка безопасности и эффективности режимов химиотерапии, включающих противотуберкулезный препарат бедаквилин, у 23 больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. Применение бедаквилина (24 нед.) совместно с другими противотуберкулезными препаратами показало высокую эффективность по критериям негативации мокроты: бактериоскопия - 86,7% (13/15; 95%-ный ДИ 62,1-96,3%), культуральный метод - 82,6% (19/23; 95%-ный ДИ 62,7-93,0%), а также рубцеванию полости(ей) распада - 73,9% (17/23; 95%-ный ДИ 53,6-87,5%), в их числе 43,6% (10/23) - ранее неэффективно леченные больные. Лучшие результаты были достигнуты у лиц с впервые выявленным туберкулезом и рецидивами специфического процесса. В данном исследовании схемы химиотерапии с включением бедаквилина продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности, проявлений кардиотоксичности не зафиксировано [37].

По результатам крупного мета-анализа доля благоприятных исходов лечения была выше у пациентов с подбором индивидуальной схемы лекарственной терапии по сравнению с пациентами со стандартизированной терапией [50, 67]. Однако концепция индивидуально подобранной терапии для пациентов с ШЛУ-ТБ на сегодняшний день разработана недостаточно [107, 116].

Низкая эффективность лечения больных ШЛУ туберкулезом во многом связана с высокой частотой нежелательных явлений в процессе длительного лечения [7, 26, 28,31].

В этой ситуации назрела необходимость совершенствования схем химиотерапии с включением новых противотуберкулезных ЛС, не имеющих перекрестной резистентности с другими химиопрепаратами и лучшими показателями лекарственной переносимости [12,96].

Тем не менее, в последние годы отмечается определенный прогресс в отношении результатов лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, поскольку в настоящее время все более доступными становятся новые методы диагностики и

препараты, использование которых позволяет подбирать индивидуальный план лечения для таких больных [49, 55, 107].

Продолжительность лечения пациентов с ШЛУ-ТБ по результатам РКИ четко не определена [64]. При индивидуальном подходе безусловно необходимо учитывать иммунный статус пациента, наличие сопутствующих инфекций, форму заболевания, а также резистентность возбудителя [88]. Полагают, что перспективным является выявление биомаркеров, способствующих установлению оптимальной продолжительности лечения, то есть показателей, которые бы коррелировали с выраженностью ответа на лечение и позволяли прогнозировать быстрое излечение. В качестве примеров подобного рода потенциальных биомаркеров предлагают данные транскриптомного анализа, уровни цитокинов [92, 126].

Для преодоления неэффективности используемых схем терапии ВОЗ было рекомендовано применение антибиотиков пятой группы, к которым относятся перепрофилированные ЛС и препараты с невыясненной эффективностью или неустановленной ролью в лечении ЛУ-ТБ, такие как тиацетазон, высокие дозы изониазида, клофазимин, линезолид, амоксициллин плюс клавуланат, макролиды, карбапенем и тиоридазин [17, 39, 130].

Относительно недавно было одобрено применение таких новых препаратов, как бедаквилин и деламамид, а молекулы будущих ЛС - претоманид, дельпазолид, сутезолид, SQ109, PBTZ169 - в настоящее время проходят клинические исследования II и III-й фазы [19, 22, 98, 102].

Однако для препаратов этой группы закономерно характерен ряд недостатков, связанных с неполной информацией об их эффективности, механизме действия и профиле безопасности [2, 57, 78].

Увеличение длительности приема бедаквилина свыше 24 нед. обеспечило достоверное повышение эффективности лечения (вне зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ) с 66,2% (95%-ный ДИ 54,4-77,9%) до 84,3% (95%-ный ДИ 80,0-89,7%). Отмечена хорошая переносимость используемых режимов: серьезные нежелательные побочные реакции

отмечены только у 27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не является существенным (отмена бедаквилина из-за НПР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НПР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов [10].

Считают, что новые противотуберкулезные препараты должны отвечать следующим критериям:

- (а) иметь подтвержденный профиль безопасности;
- (б) являться более короткими по длительности применения, безопасными, дешевыми и более эффективными альтернативами лечения МЛУ-ТБ;
- (с) должны воздействовать на новые мишени для преодоления МЛУ и ШЛУ-ТБ;
- (d) должны быть совместимы с антиретровирусной терапией для лечения большой популяции пациентов с коинфекцией ВИЧ-ТБ;
- (е) не должны взаимодействовать с другими противотуберкулезными препаратами [11, 85, 113].

В 2010г. разработан и протестирован Международным союзом по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких стандартная 9-месячная схема лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ ТБ (так называемой «Бангладешской схемы лечения») [129]. Эта схема включает 4–6-месячную интенсивную фазу с использованием семи препаратов (канамицин, моксифлоксацин, протионамид, клофазимин, пиразинамид, высокие дозы изониазида и этамбутола) с последующим 5-месячным курсом, включающим применение моксифлоксацина, клофазимина, пиразбинамида и пиразбамида. Этот режим, первоначально использовавшийся в Бангладеш, был апробирован в других странах, при этом продемонстрированы аналогичные благоприятные исходы лечения [65, 106, 112]. В результате ВОЗ рекомендовала его использование национальными противотуберкулезными программами в строгих условиях в 2016 г. [80]. В условиях высокой распространённости «простых» штаммов МЛУ ожидалась высокая эффективность использования этого режима. Однако, по-видимому, возможности применения этого режима также



ограничены в условиях присутствия нескольких штаммов, например, в случаях, когда выявляется дополнительная резистентность возбудителя, особенно к пиперазину [73, 122, 128].

В последние 2 года в ряде сообщений было показано, что результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом можно улучшить, используя новые комбинации препаратов, назначаемых на более короткие сроки, а также осуществляя включение в схему лечения «старых» препаратов [87, 105, 106, 114, 141].

В рамках недавно проведенного мета-анализа была предпринята попытка оценить конкретный «вес» каждого препарата, который использовался в схемах лечения ШЛУ-ТБ [8,9]. Было установлено, что эффект лечения был положительно связан с применением линезолида, левофлоксацина, карбапенемов, моксифлоксацина, бедаквилина и клофазимины [105].

Было продемонстрировано значительное снижение смертности при использовании в схемах лечения ШЛУ линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина или бедаквилина. Также было показано повышение эффективности лечения в тех случаях, когда бедаквилин использовался в качестве замены инъекционных препаратов второго ряда [51].

На основании данных новых исследований и метаанализа в середине 2018 г. ВОЗ выпустила оперативную информацию, а в марте 2019 г. - обновленные рекомендации, в которых существенно изменён подход к лечению МЛУ/ШЛУ-ТБ [135, 137]. В этих рекомендациях рассматривается роль как более длительных, так и более коротких схем лечения, а также осуществлён пересмотр классификации ЛС, применяемых в рамках длительного (18–20 месяцев) режима лечения, препараты включены в 3 группы (А, В и С):

- Группа А: фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний.

- Группа В: клоfazимин и циклосерин или теризидон условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора.

- Группа С: в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В. Препараты в группе С отсортированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительному балансу пользы и вреда [137].

Помимо ранжирования по эффективности или токсичности, выбор ЛС для лечения ШЛУ определяется следующими факторами:

- особенности приема препарата (предпочтение следует отдавать пероральным, а не инъекционным препаратам);
- надежность существующих методов ТЛЧ для препаратов второго ряда;
- распространенность ШЛУ в конкретной популяции населения;
- анамнез, в частности, особенности предыдущего лечения;
- лекарственная переносимость;
- потенциальные лекарственные взаимодействия применяемых ЛС.

Рекомендуя использовать более короткий режим, специалисты ВОЗ подчеркивают:

- необходимость исключить канамицин и капреомицин из всех режимов;
- заменить эти препараты амикацином при необходимости применения инъекционных препаратов второй линии [137].

В последние годы был инициирован ряд РКИ для поиска оптимальной схемы лечения и определения его продолжительности, а также минимальных доз препаратов, необходимых для эффективного лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ.

В исследованиях NExT, STREAM II, endTB и TB-PRACTECAL, среди прочего, проводится поиск режимов и продолжительности лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Эти исследования дополняют друг друга, в них применяются различные комбинации, оценивается очередность приёма препаратов, а также продолжительность лечения. Например, при 6-месячном режиме STREAM II применяют инъекционные формы противотуберкулёзных

ЛС, в то время как в исследовании Nix-TB представлена схема лечения с использованием без инъекционных препаратов, но она также включает линезолид. В исследовании TB-PRACTICAL будет проведена оценка эффективности лечения с применением претоманида, в то время как в исследовании endTB будут сравниваться 6-месячные схемы лечения на основе бедаквилина с/без применением деламаида. Данные по лечению лекарственно-устойчивого ТБ накапливаются как в ходе проведения наблюдательных исследований, так и на основании личного клинического опыта специалистов на местах [74].

Результаты II фазы клинических исследований, в которых использовались основные схемы лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, применение как бедаквилина, так и плацебо, показали более высокие показатели эффективности безрецидивного лечения в группе пациентов, получавших бедаквилин (58% против 32% в группе плацебо) [76]. По результатам исследований Guglielmetti L. (2016) et al. и Olaru I.D. et al. (2017) при использовании индивидуальных схем лечения, основанных на данных ТЛЧ, у пациентов, получивших лечение с включением бедаквилина, наблюдалась конверсия посева мокроты к 6 месяцу терапии: в 96% (25 пациентов) и в 100% (20 пациентов) случаев соответственно [84, 107].

По результатам ретроспективного многоцентрового когортного анализа конверсия культуры к концу терапии отмечалась у 91,8% из 428 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ [69].

Недавно Глобальный альянс по туберкулезу представил предварительные данные исследования Nix-TB, проведенного в Южной Африке [72]. Это первое клиническое исследование, целью которого является тестирование новой противотуберкулезной схемы с потенциалом использования более короткого периода пероральных форм ЛС при лечении ШЛУ-ТБ. Этот режим лечения включает три препарата, против которых в настоящее время существует минимальная потенциальная резистентность:

бедаквилин, претоманид и линезолид. При использовании этой схемы (ВРАL) в течение 6 мес достигается уровень излечения 85–90%.

Хотя минимальная резистентность к бедаквилину ожидается в условиях, где этот препарат не подвергался воздействию, в тех странах, которые уже решили широко использовать бедаквилин, необходимо будет тщательно контролировать риск быстрого повышения резистентности [105]. Другие проблемы при внедрении этой схемы лечения могут быть связаны с токсичностью линезолида и возникновением резистентности к бедаквилину у пациентов, подвергшихся воздействию клофазимина (из-за частичной перекрестной резистентности между двумя препаратами) [121].

К сожалению, эти результаты были омрачены опубликованными результатами III фазы исследования деламанида [143]. В тех случаях, когда деламанид применялся в течение 6 месяцев, не наблюдалось улучшения спустя 24 месяца у пациентов с ШЛУ-ТБ по сравнению с оптимизированной основной схемой лечения (81,4% против 81,2%). Следует учитывать, что поскольку применение новых и перепрофилированных препаратов снижает частоту неудачного исхода лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ, то от их приема не следует отказываться. По данным Рум AS et al. при применении схем на основе бедаквилина благоприятный исход лечения через 24 мес был отмечен только у 62% пациентов с ШЛУ-ТБ [115].

Таким образом, необходимо обращать внимание на то, что, во-первых, неизлеченный ТБ будет по-прежнему представлять собой проблему в странах с высокой заболеваемостью, следовательно, необходимой является разработка ЛС для паллиативной помощи таким пациентам [75]. Во-вторых, важно усилить контроль за применением антибактериальных препаратов, а также за проведением национальных программ по борьбе с ТБ, для обеспечения возможности повсеместного использования новых и перепрофилированных препаратов [62, 91].

Также в настоящее время Глобальным альянсом проводятся РКИ (под названием SimpliсiТВ) по изучению режима ВРАМZ, в рамках которого

применяются бедаквилин, претоманид, моксифлоксацин и пиразинамид. В начальном испытании фазы 2В отрицательная реакция на культуру была получена в течение 2 месяцев после лечения, в три раза быстрее, чем в группе пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом при стандартной 6-месячной схеме с использованием короткого курса терапии. Режим ВРаМЗ в настоящее время тестируется для всех типов туберкулеза как потенциально более короткий «универсальный режим». Ожидается, что результаты, по которым можно будет сделать выводы, будут получены в 2021 г. Потенциальное широкое использование этого режима, как и ВРаL, будет обусловлено минимизацией устойчивости возбудителя к включенным в него препаратам [142].

Также обсуждается идея универсальной противотуберкулезной схемы лечения (PAN-TB) – схемы лечения как против лекарственно-чувствительного ТБ, так и против лекарственно-устойчивого ТБ. Было высказано предположение, что, вероятно, эта схема будет включать три препарата (например, бедаквилин, претоманид и сутезолид), которые будут использоваться для лечения всех пациентов с туберкулезом без каких-либо предпосылок для ТЛЧ. К возможным преимуществам относятся снижение смертности и снижение передачи инфекции. Однако могут ли быть реализованы эти цели, остается неясными, поскольку основные проблемы здесь связаны с экономическими затратами, бесконтрольным применением антибиотиков и быстрым усилением лекарственной устойчивости, что делает с течением времени приводит к низкой эффективности этих новых ЛС [45].

#### **1.4 Нежелательные лекарственные явления при лечении туберкулёза с ШЛУ возбудителя, профилактика и лечение**

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии, являются неблагоприятные побочные реакции применяемых химиотерапевтических средств. Наиболее частыми

неблагоприятными побочными реакциями являются: тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции. Реже возникают гипотиреоз, нейropsychические расстройства и нефротоксические реакции [14].

Для лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, характерен весь спектр нейротоксических реакций, которые могут проявляться в форме нарушений моторных и сенсорных функций [34].

Линезолид может вызывать нейротоксичность в виде энцефалопатии, периферической невропатии, оптической невропатии, паралича Белла [20, 81], которые, по мнению К. Kishor et al. [94], могут влиять на приверженность пациента к лечению и мешать терапии. Механизм токсического действия линезолида, вероятно, связан с ингибированием фермента моноаминоксидазы, который отвечает за метаболизм моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамин, норэпинефрин и серотонин). Совместное применение линезолида с другими серотонинергическими препаратами может повысить риск возникновения гипертонических кризов и серотонинового синдрома [120].

При лечении больных с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ схемами с включением линезолида преобладали нейротоксические реакции в виде периферического неврита и зрительного неврита [16, 63, 95, 119]. Отмена линезолида потребовалась только в случаях применения дозы 600 мг и выше [123].

Иванова Д.А. в работе об оценке безопасности режимов химиотерапии, включающих новые ПТП, обратила внимание на влияние различных факторов риска на частоту возникновения НР. Вероятность НР была выше у пациентов с любой сопутствующей патологией – 70,1% по сравнению 29,9% среди пациентов без сопутствующей патологии. Значимым фактором риска НР являлось наличие двух сопутствующих заболеваний и более независимо от их типа и индекса коморбидности Charlson. Число НР, развившихся в течение всего курса ХТ, было выше у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и осложнениями ХТ в анамнезе [20].

Несмотря на первоначальные опасения по поводу возможной кардиотоксичности при применении бедаквилина (удлинение интервала QT на ЭКГ), последние данные показывают, что подобные проявления токсичности ограничены по частоте и тяжести, в целом являются обратимыми [34, 103]. Тем не менее, необходимо обращать внимание на величину интервала QT при назначении этого препарата с другими ЛС, потенциально способными удлинить или увеличивать значение этого параметра ЭКГ - клофазимином, фторхинолонами более поздних поколений и деламанидом [114].

При лечении пациентов IV-V режиму химиотерапии, включавшее как обязательную составную часть бедаквилин в дозах, предусмотренных федеральными клиническими рекомендациями [14], отмечалось, что усиление кардиотоксического эффекта при сочетании бедаквилина и моксифлоксацина, описанное в международных публикациях [108], не было зафиксировано [4].

Исследование нежелательных реакций при различных режимах химиотерапии с применением бедаквилина больных туберкулезом органов дыхания показало, что включение в режимы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилина) не приводит к учащению НПР, в т.ч. и выраженных, изменению спектра НПР и не становится причиной более частой отмены ПТП [44].

В работе Борисова С.Е., Филиппова А.В., Ивановой Д.А. (2017), была отмечена хорошая переносимость режимов химиотерапии с применением бедаквилина: серьезные нежелательные побочные реакции (НПР) были отмечены только у 27,6% пациентов, причем вклад бедаквилина в их развитие не является существенным (отмена бедаквилина из-за НПР потребовалась в 2,2% случаев). Спектр НПР практически не отличается от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов [10]. В статье Ивановой Д.А. проведена оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2019 г. Основой режима считали бедаквилин, вторым препаратом назначали линезолид в дозе 600 мг/сут,

следующим включали циклосерин или теризидон. Четвертым по частоте назначения был один из фторхинолонов IV генерации (преимущественно моксифлоксацин) [20]. Нейротоксические реакции преобладали в структуре НР 3-4-й степени тяжести. К тяжелым нейротоксическим реакциям отнесены случаи значительного прогрессирования когнитивной дисфункции, тяжелой бессонницы с нарушением повседневной активности пациента, депрессии, а также развитие тяжелой периферической нейропатии, связанной с приемом линезолида (у 7,4% пациентов). Снижение слуха, головокружение развились у 6,6% человек. Именно объективно тяжелые нейро- и ототоксические реакции были причиной отмены препаратов в 40% случаев. Чаще отменяли моксифлоксацин (у 10,7% пациентов) и линезолид (у 6,6%). Авторы считают, что причиной преобладания в спектре НР нейротоксических проявлений является сочетание в схеме как минимум трех препаратов с известным нейротоксическим действием (линезолид, циклосерин, фторхинолоны). Д. А. Иванова и С. Е. Борисов предложили перечень показаний к отмене ПТП при развитии нейротоксических реакций: периферическая невропатия с болевым синдромом, рефрактерны к консервативной терапии; прогрессирующая полинейропатия на фоне приема линезолида; суицидальные идеи; тяжелая депрессия, рефрактерная к лечению, с невозможностью самообслуживания; острый психоз (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, паранойя, кататония, девиантное, в том числе агрессивное поведение, дезориентация), любой впервые возникший приступ судорог; выраженная головная боль с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; тяжелая бессонница с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; выраженная сонливость («оглушение») с нарушением повседневной активности [21].

Избежать или снизить частоту побочных эффектов терапии позволяет проводимый терапевтический мониторинг ЛС (ТМЛС) [127].



Генетические маркеры токсичности ЛС - некоторые полиморфизмы N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2), ассоциированные с повышенной частотой токсического поражения печени изониазидом, также могут быть идентифицированы для противотуберкулезных препаратов второй линии (например, линезолида) на основании данных молекулярно-генетического анализа [133].

## РЕЗЮМЕ

Лечение ШЛУ туберкулёза является актуальной мировой проблемой не только фтизиатрии, но и здравоохранения в целом. ВОЗ в 2021 году приняла решение о выходе России из списка стран с высоким бременем туберкулёза. На фоне этого знакового события в России сохраняются и нарастают высокие доли МЛУ/ШЛУ туберкулёза как среди впервые выявленных больных, так и среди состоящих на учете. В 2021 году ВОЗ предложил новые дефиниции для формулировки ШЛУ туберкулёза.

Использование в последние годы в практике новых для фтизиатрии препаратов с противотуберкулёзной активностью – бедаквилина, линезолида, деламанида, претоманида, фторхинолонов и ряда других средств позволило существенно повысить эффективность лечения этой категории больных. Разработка и внедрение новых противотуберкулёзных препаратов является одним из главных направлений борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулёзом.

Вместе с тем, в современной стратегии лечения МЛУ/ШЛУ туберкулёза недостаточно учитывается дифференцированный подход к выбору химиопрепаратов в зависимости от состояния макроорганизма, степени выраженности необратимых морфофункциональных изменений лёгочной ткани. Впервые выявленный пациент, выделяющий ШЛУ возбудителя, с умеренно выраженной трансформацией лёгочной ткани, не большими по размеру и «свежими» деструкциями, не большой дополнительной лекарственной устойчивостью МБТ получает такой же объём химиотерапии,

как и больной, многие годы страдающий туберкулёзом, имеющий большой объём необратимых лёгочных изменений, большую дополнительную устойчивость возбудителя. Согласно современным рекомендациям ВОЗ и отечественных руководств единственным критерием выбора режима химиотерапии является спектр ЛУ МБТ. Не умаляя значение спектра ЛУ, следует дифференцированно подходить к выбору химиопрепаратов. Настоящее диссертационное исследование посвящено оценке дифференцированного подхода к выбору комбинации химиопрепаратов в лечении больных ШЛУ туберкулёзом лёгких в зависимости от характера и объёма поражения лёгочной ткани, давности процесса, спектра дополнительной лекарственной устойчивости. Такой подход способствует сохранению резервов противотуберкулёзной химиотерапии, препятствует быстрому нарастанию устойчивости к «новым» химиопрепаратам.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн и клиническая характеристика больных

Для решения, поставленных в диссертационном исследовании задач, было проведено ретро- и проспективное обследование 271 ВИЧ-отрицательного больного с ШЛУ туберкулезом лёгких, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2012–2020 годах. В исследование было включено 124 мужчин (45,8%) и 147 женщин (54,2%) в возрасте от 18 до 65 лет.

Возрастно-половой состав наблюдаемых больных представлен в Таблице 2.1.

**Таблица 2.1** - Возрастно-половые характеристики больных

Регистрационная группа больных	Число больных	Пол		Возраст				
		М	Ж	18-29	30-39	40-49	50-59	60 и >
<b>В/выявленные</b>	<b>49</b>	<b>22</b>	<b>27</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
%	100%	44,9%	55,1%	20,4%	30,6%	28,6%	14,3%	6,1%
<b>Ранее леченные</b>	<b>201</b>	<b>92</b>	<b>109</b>	<b>22</b>	<b>63</b>	<b>74</b>	<b>28</b>	<b>14</b>
%	100%	45,8%	54,2%	10,9%	31,3%	36,8%	13,9%	7,0%
<b>Рецидивы</b>	<b>21</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
%	100%	47,6%	52,4%	14,3%	23,8%	38,1%	14,3%	9,5%
<b>Всего:</b>	<b>271</b>	<b>124</b>	<b>147</b>	<b>35</b>	<b>83</b>	<b>96</b>	<b>38</b>	<b>19</b>
	100%	45,8%	54,2%	12,9%	30,6%	35,4%	14,0%	7,0%

Как уже было указано выше, женщины преобладали среди наблюдаемых больных – 147 пациенток (54,2%). Наибольшее количество больных приходилось на возрастной диапазон 40–49 лет – 96 человек (35,4%) и 30-39 лет – 83 больных (30,6%). Больные категории 60 лет и старше составили 19 человек (7,0%).

Дизайн исследования определен как открытое, сравнительное, ретро- и проспективное исследование.

Как уже отмечалось во введении, в 2021 году ВОЗ внесла изменения в определение понятий пре-ШЛУ и ШЛУ-МБТ. Поскольку настоящее диссертационное исследование проводилось до вступления в силу новых дефиниций, ШЛУ-МБТ рассматривается в данной работе в «старой» формулировке, как одновременная устойчивость возбудителя к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и одному из парентеральных химиопрепаратов – капреомицину, канамицину или амикацину.

Проведение диссертационного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ».

Использовали следующие критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 18 до 65 лет включительно;
- идентификация возбудителя туберкулёза и установление лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, изониазиду, фторхинолону и одному из инъекционных, что определяет широкую лекарственную устойчивость МБТ (формулировка до 2021 года);

Критерии исключения:

- наличие ВИЧ-инфекции;
- онкологические заболевания.

Перед назначением режима химиотерапии у всех больных, включенных в исследование, собран подробный анамнез жизни и заболевания, с акцентом на проведение предыдущих курсов химиотерапии (у ранее леченных и больных с рецидивом заболевания) с учетом переносимости, нежелательных лекарственных реакций, возможных ограничений к фармакотерапии, данных о лекарственной чувствительности возбудителя.

Выделяли следующие регистрационные группы больных:

- впервые выявленные больные туберкулезом (или новые случаи), к которым относили больных, никогда не лечившихся противотуберкулезными препаратами или лечившихся менее месяца;

- рецидивы, к которым относили больных, ранее прошедших эффективный курс химиотерапии, у которых вновь появились признаки активного туберкулеза;
- ранее леченных больных, зарегистрированных для лечения после неэффективного курса химиотерапии, к которым относили больных, у которых сохранялось или появилось бактериовыделение, определяемое любым методом на 5 месяце или в более поздние сроки лечения, либо неэффективность подтверждена клинико-рентгенологически, а также больных, зарегистрированных для лечения после прерывания курса химиотерапии на срок 2 месяца и более.

Химиотерапия проводилась в соответствии с действующими на данный период нормативными документами, при этом в лечении 21 (42,9%) впервые выявленного больного, 75 (37,3%) ранее леченных и 8 (38,1%) пациентов с рецидивами ТБ легких не использовался рекомендованный в последних РХТ бедаквилин, поскольку его широкое применение в клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» началось с 2014 г. Указанное обстоятельство позволило ретроспективно сравнить эффективность ранее применяемых схем лечения и современных РХТ с использованием бедаквилина у больных ШЛУ-ТБ разных регистрационных групп.

В исследовании наряду с оценкой особенностей клинического течения и эффективности лечения ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных регистрационных групп, проводился анализ клинических параметров и эффективности лечения больных, получающих различные базовые комбинации химиопрепаратов (Таблица 2.2.). Пациенты первой и второй групп (всего 104 человека) проходили лечение в период 2012-2013 г.г., когда бедаквилин не применялся в клинической практике.

Оценка клинико-рентгенологических характеристик и эффективности их лечения проводилась ретроспективно.

**Таблица 2.2 - Базовые комбинации химиотерапии**

Наблюдаемые группы	Базовая комбинация ХП
группа 1 (n=53)	Lvf/Spf + Lzd
группа 2 (n=51)	Mfn + Lzd
группа 3 (n=58)	Lvf/Spf + Lzd + Bq
группа 4 (n=56)	Mfn + Lzd + Bq
группа 5 (n=53)	Lzd + Bq

Lvf – левофлоксацин, Spf - спарфлоксацин, Lzd – линезолид, Mfn – моксифлоксацин, Bq – бедаквилин

Как следует из таблицы 2.2, в группе 1 базовой комбинацией химиопрепаратов являлись фторхинолоны 3 поколения (левофлоксацин, реже спарфлоксацин) и линезолид, в группе 2 – фторхинолон 4 поколения (моксифлоксацин) и линезолид, в 3 и 4 группах к указанным выше препаратам добавляли бедаквилин, в 5 группе больных фторхинолоны не применялись по причине противопоказаний или непереносимости данной группы препаратов, поэтому, в данной группе базовыми препаратами являлись линезолид и бедаквилин. Группы больных в зависимости от базовой комбинации химиопрепаратов были сравнимы по полу, возрасту и клинико-рентгенологическим характеристикам.

Распределение больных в разные регистрационные группы в зависимости от используемых базовых комбинаций химиопрепаратов показано в Таблице 2.3.

Как видно из Таблицы 2.3, абсолютное большинство составили случаи повторного лечения – 201 больной (74,2%). На втором месте по частоте были пациенты с впервые выявленным туберкулезом лёгких – 18,1%, реже отмечались случаи рецидива – 7,7%. Долевые соотношения больных с различными базовыми комбинациями химиопрепаратов в регистрационных группах были сопоставимы.

**Таблица 2.3** - Распределение больных разных регистрационных групп в зависимости от базовой комбинации химиопрепаратов

Группа больных	Всего	Впервые выявленные	Ранее леченные	Рецидивы
группа 1	53	11	38	4
%	100,0%	20,8%	71,7%	7,5%
группа 2	51	10	37	4
%	100,0%	19,6%	72,5%	7,8%
группа 3	58	9	44	5
%	100,0%	15,5%	75,9%	8,6%
группа 4	56	9	42	5
%	100,0%	16,1%	75,0%	8,9%
группа 5	53	10	40	3
%	100,0%	18,9%	75,5%	5,7%
<b>Всего</b>	<b>271</b>	<b>49</b>	<b>201</b>	<b>21</b>
%	<b>100,0%</b>	<b>18,1%</b>	<b>74,2%</b>	<b>7,7%</b>

В анамнезе у 36 (17,9%) ранее леченных больных был 1 курс неэффективной химиотерапии, у 91 (45,3%) – 2 курса, у 74 (36,8%) – 3 и более неэффективных курсов лечения. Сведения о предшествующих курсах химиотерапии у ранее леченных больных ШЛУ-ТБ легких в зависимости от базовых комбинаций препаратов представлены в Таблице 2.4.

**Таблица 2.4** - Количество курсов предшествующей химиотерапии у больных с повторным лечением

Группы больных	1 курс ХТ	2 курс ХТ	3 и > курсов ХТ	Всего
группа 1	6	17	15	38
%	15,8%	44,7%	39,5%	18,9%
группа 2	4	19	14	37
%	10,8%	51,4%	37,8%	18,4%
группа 3	7	23	14	44
%	15,9%	52,3%	31,8%	21,9%
группа 4	9	16	17	42
%	21,4%	38,1%	40,5%	20,9%
группа 5	10	16	14	40
%	25,0%	40,0%	35,0%	19,9%
<b>Всего:</b>	<b>36</b>	<b>91</b>	<b>74</b>	<b>201</b>
%	17,9%	45,3%	36,8%	100,0%
	±6,3	±5,2	±5,6	

Как видно из данных, представленных в Таблице 2.4, более 80% больных имели 2 и более неэффективных курсов химиотерапии, при этом статистической разницы между группами базовых комбинаций химиопрепаратов не отмечалось ( $p>0,05$ ).

Данные по имеющейся у наблюдаемых больных сопутствующей патологии представлены в Таблице 2.5.

Из Таблицы 2.5., следует что среди впервые выявленных больных наиболее часто отмечались гепатиты В и С, хронический бронхит по 6 чел. по (12,2%). Среди ранее леченных больных наиболее часто отмечались хронический бронхит 18 чел. (9,0%), сахарный диабет 16 чел. (8,0%), вирусные гепатиты В и С и нейросенсорная тугоухость по 15 чел. (7,5%). Реже наблюдались периодическая болезнь и хронический пиелонефрит по 1 чел. (0,5%). В группе рецидивов чаще встречался хронический бронхит 4 чел. (19,0%).

В проведении химиотерапии руководствовались следующими нормативными документами:

- приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» (в редакции приказов Минздравсоцразвития РФ от 29.10.2009 № 855 и от 05.06.2017 № 297);
- приказ МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания»
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, 2015 г.;



**Таблица 2.5 - Сопутствующая патология у наблюдаемых больных**

Заболевания	впервые выявленные (n=49)		ранее леченные (n=201)		рецидивы (n=21)		общее количество	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	Абс.	%
Сахарный диабет	5	10,2%	16	8,0%	2	9,5%	23	13,7%
Вирусные гепатиты	6	12,2%	15	7,5%	3	14,3%	24	14,3%
Хронический бронхит	6	12,2%	18	9,0%	4	19,0%	28	16,7%
Гипертоническая болезнь	1	2,0%	9	4,5%	1	4,8%	11	6,5%
Артрит	1	3,4%	4	2,0%	1	4,8%	6	3,6%
Нейросенсорная тугоухость	0	0,0%	15	7,5%	1	4,8%	16	9,5%
Микобактериоз	3	6,1%	13	6,5%	1	4,8%	17	11,2%
Подагра	0	0,0%	4	2,0%	1	4,8%	5	3,0%
Хронический пиелонефрит	1	2,0%	1	0,5%	0	0,0%	2	1,2%
Бронхоэктатическая болезнь	2	4,1%	13	6,5%	1	4,8%	16	9,5%
Бронхиальная астма	1	2,0%	6	3,0%	1	4,8%	8	4,8%
Периодическая болезнь	1	2,0%	1	0,5%	0	0,0%	2	1,2%
Болезнь Крона	1	2,0%	2	1,0%	0	0,0%	3	1,8%
Гипотериоз	1	2,0%	3	1,5%	0	0,0%	4	2,4%
Хронический панкреатит	0	0,0%	3	1,5%	0	0,0%	3	1,8%
Всего	29	59,2% ±9,2	123	61,2% ±4,3	16	76,2% ±10,9	168	100,0%

Туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя предусматривает обязательное использование наряду с адекватной химиотерапией методов коллапсотерапии, клапанной бронхоблокации и хирургического лечения. Как уже отмечалось, в режимы химиотерапии кроме

базовых препаратов входили и другие противотуберкулёзные средства, к которым была сохранена чувствительность и не было противопоказаний к их применению. Доля отдельных химиопрепаратов в режимах лечения, представлены в таблице 2.6.

**Таблица 2.6 - Доля отдельных химиопрепаратов в режимах лечения**

ПТИ	Группа 1 (n=53)		Группа 2 (n=51)		Группа 3 (n=58)		Группа 4 (n=56)		Группа 5 (n=53)		Всего (n=271)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
E	10	18,9%	7	13,7%	9	15,5%	3	5,4%	6	11,3%	35	12,9% ±5,6
Z	49	92,5%	43	84,3%	50	86,2%	53	94,6%	49	92,5%	244	90,0% ±1,9
Cm	21	39,6%	23	45,1%	39	67,2%	41	73,2%	39	73,6%	163	60,1% ±3,8
Am	25	47,2%	21	41,2%	14	24,1%	12	21,4%	12	22,6%	84	31,0% ±5,0
Lvf	29	54,7%	0	0,0%	26	44,8%	0	0,0%	0	0,0%	55	20,3% ±5,4
Spf	24	45,3%	0	0,0%	32	55,2%	0	0,0%	0	0,0%	56	20,7% ±5,4
Mfn	0	0,0%	51	100,0%	0	0,0%	56	100,0%	0	0,0%	107	39,5% ±4,7
Cs	48	90,6%	34	66,7%	47	81,0%	51	91,1%	48	90,6%	228	84,1% ±1,9
Lzd	53	100,0%	51	100,0%	58	100,0%	56	100,0%	53	100,0%	271	100,0%
Bq	0	0,0%	0	0,0%	58	100,0%	56	100,0%	53	100,0%	167	61,6% ±3,7
Pas	11	20,8%	31	60,8%	28	48,3%	19	33,9%	33	62,3%	122	45,0% ±4,5
Pt	43	81,1%	24	47,1%	11	19,0%	15	26,8%	19	35,8%	112	41,3% ±4,6
Imp	7	13,2%	21	41,2%	13	22,4%	7	12,5%	17	32,1%	65	24,0% ±5,2

Как следует из таблицы 2.6, у всех больных применялся линезолид (100%). Наиболее часто использовались в лечении: пиразинамид – у 244 больных (90,0%), циклосерин – у 228 (84,1%), капреомицин – у 163 (60,1%) больных. Бедаквилин применялся в лечении больных 3, 4 и 5 групп, всего – у 167 больных (61,6%). Реже других препаратов использовали имипенем и этамбутол – у 65 (24,0%) и 35 (12,9%) больных соответственно.

Учитывая доказанные патогенетические лечебные эффекты искусственного пневмоперитонеума на усиление лёгочной микроциркуляции и лимфатического дренажа, начинали применение данного метода в возможно ранние сроки. Дополнительными показаниями к применению пневмоперитонеума являлись деструктивные процессы в лёгочной ткани как ниже-, так и верхнедолевой локализации. Пневмоперитонеум накладывался пациентам после клапанной бронхоблокации в целях компенсации и профилактики перерастяжения лёгочной ткани. Противопоказаниями являлись облитерирующие процессы воспалительной и иной природы в дренирующих бронхах, выраженную дыхательную и сердечно-сосудистую недостаточность, а также индивидуальную непереносимость процедуры наложения пневмоперитонеума. Показания к процедуре клапанной бронхоблокации определялись индивидуально в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями на заседании врачебной комиссии с присутствием врача-эндоскописта. Следует отметить, что необходимым условием проведения лечебных мероприятий с использованием искусственного пневмоперитонеума и клапанной бронхоблокации являлось оформление и подписание пациентом информированного добровольного согласия. В табл. 2.7. представлена доля различных методов лечения в комплексной химиотерапии больных разных регистрационных групп.

Как следует из представленной таблицы, у впервые выявленных больных достоверно чаще применялись методы клапанной бронхоблокации ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.7** - Доля различных методов лечения у больных разных регистрационных групп

Группы больных	Всего больных	Пневмо-перитонеум	ЭБ клапан	Операция
<b>Впервые выявленные</b>	<b>49</b>	<b>43</b>	<b>34</b>	<b>37</b>
%		87,8%	69,4%	75,5%
<b>Ранее леченные</b>	<b>201</b>	<b>151</b>	<b>87</b>	<b>146</b>
%		75,1%	43,3%	72,6%
<b>Рецидив</b>	<b>21</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>13</b>
%		61,9%	47,6%	61,9%

Во всех группах широко применялось хирургическое лечение, при этом среди впервые выявленных в сравнении с ранее лечеными больными достоверно чаще использовались радикальные оперативные вмешательства - 31/37-83,8% против 75/146-51,4% ( $p < 0,05$ ).

В табл. 2.8 показана доля сочетаний различных методов лечения у больных разных регистрационных групп.

**Таблица 2.8** - Доля сочетаний различных методов лечения у больных разных регистрационных групп.

Группы больных	Всего больных	ПП+КБ	КБ+ОЛ
<b>Впервые выявленные</b>	<b>49</b>	<b>32</b>	<b>27</b>
%		65,3%	55,1%
<b>Ранее леченные</b>	<b>201</b>	<b>86</b>	<b>84</b>
%		42,8%	41,8%
<b>Рецидив</b>	<b>21</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
%		42,9%	42,9%

КБ-клапанная бронхоблокация, ОЛ-оперативное лечение.

Как видно из данных таблицы, у 32 (65,3%) впервые выявленных, 86 (42,8%) ранее леченных и 9 (42,9%) больных с рецидивами использовалась комбинация эндобронхиального клапана и пневмоперитонеума, при этом пневмоперитонеум накладывался, как правило, всем больным при установке эндобронхиального клапана. У 27 впервые выявленных (55,1%), 84 (41,8%) ранее леченных и 9 (42,9%) больных с рецидивами оперативному лечению

предшествовала установка эндобронхиального клапана. Таким образом, прослеживается статистическая разница в более частом сочетанном применении у впервые выявленных больных клапанной бронхоблокации с пневмоперитонеумом и более частом использовании в предоперационном периоде клапанной бронхоблокации ( $p < 0,05$ ).

## **2.2. Методы обследования больных**

При обследовании больных наряду с обязательными методами (многократное исследование мокроты на возбудителя туберкулёза, анализ крови и мочи, рентгенологическое обследование, проведение диаскинтеста) использовали дополнительные и факультативные методы (компьютерная томография, бронхологическое обследование, функциональные исследования внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы, почек, печени). При сборе анамнеза особое внимание уделяли началу и давности заболевания, жалобам и их динамике, возможному контакту с больными туберкулёзом, особенностям течения заболевания до поступления в стационар. У ранее леченных больных оценивали приверженность к лечению, наличие бактериовыделения, лекарственную устойчивость возбудителя и возможную динамику изменения спектра лекарственной устойчивости МБТ, используемые в лечении химиопрепараты и количество принятых доз. Также оценивали перенесенные и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, органа зрения. Наблюдаемые больные были консультированы терапевтом и узкими специалистами.

Важное значение уделяли клиническим проявлениям заболевания. Оценку выраженности интоксикационного и бронхопульмонального синдромов проводили по схеме, представленной в Таблицах 2.9 и 2.10. Индекс выраженности синдрома рассчитывали следующим образом. Каждый симптом оценивали по 3-х бальной системе и суммарный результат делили на количество оцениваемых симптомов. До 1,5 – синдром оценивали как слабо

выраженный (1 степень), от 1,5 до 2,0 – умеренно выраженный (2 степень), более 2 – сильно выраженный (3 степень).

**Таблица 2.9** - Оценка выраженности интоксикационного синдрома

Баллы	Симптомы					
	Слабость	Потливость	Снижение массы тела	Динамика снижения массы	Температура тела	Гемодинамика
<b>1</b>	При нагрузке	«Влажная подушка» утром	До 5 кг	В течение 1 года	до 37,9°	Ps до 80 АД >100/60
<b>2</b>	В покое	Ночные поты	5-10 кг	В течение 6-9 мес	Эпизоды 38 ° и более	Ps 80-100 АД 100/60-90/50
<b>3</b>	Выраженная адинамия	Профузные поты	Более 10 кг	Менее 6 мес	Постоянно 38 ° и более	Пульс >100 АД <90/50

**Таблица 2.10** - Оценка выраженности бронхопульмонального синдрома

Баллы	Симптомы					
	Кашель	Мокрота	Аускультация	Перкуссия	Применение бронхолитиков	Дыхательная недостаточность
<b>1</b>	Редкий,	До 50 мл/сут	Изменения основных шумов	Незначительные изменения звука	Реже 1 раза в неделю	ДН – I ст.
<b>2</b>	Умеренный постоянный	50-100 мл/сут	Умеренные побочные шумы	Умеренные изменения звука	1-3 раза в неделю	ДН - II ст.
<b>3</b>	Выраженный постоянный	> 100 мл/сут	Выраженные побочные шумы	Выраженные изменения звука	Чаще 3 раз в неделю	ДН-III ст.

На момент начала наблюдения интоксикационный синдром 1 степени выраженности наблюдался у 98 больных (36,2%), 2 степени – у 121 (44,6%) и 3 степени – у 52 больных (19,2%). Бронхопульмональные проявления 1 степени отмечались у 108 больных (39,9%), 2 степени – у 118 (43,5%) и 3 степени – у 45 больных (16,6%). Таким образом, клиническая симптоматика у наблюдаемых больных имела достаточно выраженную степень проявлений, поскольку более 60% больных имели 2 и 3 степень выраженности синдромов.

Для объективной оценки проявлений и динамики интоксикационного синдрома рассчитывали гематологический показатель интоксикации [38] на основании данных гемограммы.

$$\text{ГПИ} = \text{ЛИИ} \times \text{Кл} \times \text{Кс}$$

ГПИ – гематологический показатель интоксикации

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации (Кальф- Калиф Я.Я., 1960)

$$\text{ЛИИ} =$$

$$\frac{(4 \text{ Ми} + 3 \text{ Ю} + 2 \text{ П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Э} + \text{Б} + 1)}$$

$$(\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Э} + \text{Б} + 1)$$

**Ми** – миелоциты (%), **Ю** – юные клетки (%), **П** – палочкоядерные нейтрофилы (%), **С** – сегментоядерные нейтрофилы (%), **Пл** – плазматические клетки (%), **Мо** – моноциты (%), **Л** – лимфоциты (%), **Э** – эозинофилы (%), **Б** – базофилы (%).

**Кл** – поправочный коэффициент на лейкоцитоз. При количестве лейкоцитов от  $5,0$  до  $8,0 \times 10^9/\text{л}$  - Кл = 1,0. При увеличении лейкоцитов на  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  свыше  $8,0$  – Кл увеличивается на 0,1. при увеличении количества лейкоцитов более  $20,0$  – Кл увеличивается на 0,2.

**Кс** – поправочный коэффициент на СОЭ. При СОЭ в диапазоне 3-15 мм/час – Кс = 1,0. При повышении СОЭ на каждые 5 мм Кс увеличивается на 0,1. При повышении СОЭ более 30 мм/час Кс увеличивается на 0,2.

Нормальные показатели ГПИ находятся в диапазоне 0,2 - 0,8 Ед. Выраженность лабораторных показателей интоксикации оценивали по следующим параметрам: лейкоцитоз  $>10,0 \times 10^9$  и более  $15 \times 10^9$ , СОЭ  $> 30$  мм/ч и  $> 50$  мм/ч, лимфоциты  $< 10\%$ , гемоглобин  $< 120$  г/л и  $< 100$  г/л, ГПИ 1-2 Ед; 2-5 Ед, более 5 Ед.

Проявления интоксикационного синдрома дополнили гематологические показатели: лейкоцитоз более  $10 \times 10^9$  наблюдался у 113 больных (41,7%), более  $15 \times 10^9$  – у 61 (22,5%), СОЭ более 30 мм/ч – у 97 (35,8%), более 50 мм/ч – у 66 (24,4%), лимфопения менее 10% - у 48 (17,7%), гемоглобин ниже 120 г/л – у 71 (26,2%), ниже 100 г/л – у 67 (24,7%), ГПИ 1-2 Ед – у 65 (24,0%), 2-5 Ед – у 49 (18,1%) и ГПИ более 5 Ед – у 36 больных (13,3%).

Инструментальные методы исследования включали: рентгенографическое исследование органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, КТ, ЭКГ с определением скорректированного интервала QT. По показаниям проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Обзорную цифровую рентгенографию органов грудной клетки проводили на аппарате «Clinomat» (Italray, Италия). Исследование производили в прямой переднезадней и боковой проекциях. Интенсивность облучения подбирали индивидуально, в среднем она не превышала 0,03 мЗв. Для каждого пациента по результатам исследования врач-рентгенолог составлял заключение по стандартному протоколу. Отдельно учитывали следующие рентгенологические проявления: увеличение лимфатических узлов средостения, единичные крупные очаги, синдром матового стекла и плевральный выпот. Компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась на томографе «SOMATOM Definition AS 64» (Siemens, Германия). Пациент находился лежа на спине, головой вперед. Исследование проводили в направлении от головы к ногам, томограмма фронтальная. Объем исследования — от уровня яремной вырезки до уровня фронтальных синусов. Режим проведения томографии — спиральный. Толщина томографического среза составляла 1,5 мм, шаг спирали — 1 мм. Задержка дыхания производилась на глубине вдоха, контрастирование не проводилось. Оценивали наличие очаговых образований, состояние интерстициальных структур, форму, структуру и контуры лимфоузлов, наличие кальцинатов и другие признаки. Различали начинающиеся деструкции (просветление в зоне инфильтративных изменений); пневмониогенные каверны (полостное образование в зоне инфильтрации), эластические каверны (полости с тонкими стенками и незначительно выраженным перикавитарным фиброзом), ригидные каверны (умеренное развитие фиброза в перикавитарной зоне), фиброзная полость (выраженные фиброзные изменения в стенке полости и окружающей лёгочной ткани).



Поражения в объёме 1-2 сегментов наблюдались у 43 (15,9%) больных, 1-2 доли – у 59 (21,8%), целое лёгкое – у 97 (35,8%), оба лёгких – у 72 (26,6%) больных. Полостные образования и деструкции зафиксированы у 261 больного (96,3%). При этом единичные полости отмечались у 106 (40,6%), множественные – у 155 (59,4%) больных. Полости до 2 см наблюдались у 45 (17,2%), 2-4 см – у 146 (55,9%), более 4 см – у 70 (26,8%). Начинающиеся деструкции наблюдались у 15 больных (5,7%), пневмониогенные полости – у 33 (12,6%), ригидные – у 9 (3,4%), эластические – у 22 (8,4%), фиброзные полости – у 182 (69,7%) больных. Таким образом, у 169 больных (62,4%) специфические поражения занимали целое или оба лёгких, у 155 (59,4%) имели множественный характер, 216 больных (79,7%) имели полостные образования более 2 см, в т.ч. – 70 (25,8%) – более 4 см и у 182 больных (69,7%) полости имели фиброзный характер. Указанные рентгенологические характеристики поражения лёгочной ткани свидетельствуют о давности и выраженности туберкулёзного процесса в лёгочной ткани.

Исследование мокроты включало в себя люминесцентную микроскопию, посев на плотные и жидкие питательные среды с определением лекарственной чувствительности, методы молекулярно-генетической идентификации МБТ с определением генетических маркеров лекарственной устойчивости возбудителя. Посевы мокроты осуществляли на жидкие питательные среды автоматизированным методом ВАСТЕС 960 MGIT и определением лекарственной чувствительности на противотуберкулёзные препараты первого ряда; на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена с пересевом на среду для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ методом абсолютных концентраций. Оценка бактериовыделения проводилась по люминесцентной микроскопии и методу посева. Культура возбудителя считалась чувствительной к критическим концентрациям химиопрепаратов, если в пробирке выросло менее 20 колоний при обильном росте в контрольной пробирке.

Критическими концентрациями считались: стрептомицин – 10 мкг/мл, изониазид – 1 мкг/мл и 10 мкг/мл, рифампицин – 40 мкг/мл, канамицин – 30 мкг/мл, этионамид/протионамид – 30 мкг/мл, этамбутол – 2 мкг/мл, циклосерин – 30 мкг/мл, офлоксацин – 4 мкг/мл, капреомицин – 30 мкг/мл. Учитывали следующие градации массивности бактериовыделения по методу посева: скудное – рост от 1 до 20 колониеобразующих единиц (КОЕ), умеренное – рост от 21 до 100 КОЕ, обильное – рост более 100 КОЕ. Данные люминесцентной микроскопии оценивали по следующим показателям: скудное – 10-99 кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в 100 полях зрения, умеренное – 1-10 КУМ в 1 поле зрения, обильное – более 10 КУМ в 1 поле зрения. Показатели массивности бактериовыделения у наблюдаемых больных представлены в Таблице 2.11.

**Таблица 2.11 - Массивность бактериовыделения**

Люм.микроскопия мокроты			Посев мокроты		
Кол-во больных	Массивность МБТ (+)		Кол-во больных	Массивность МБТ (+)	
	Скудное	Массивное		Скудное	Массивное
271	99	172	271	120	151
<b>100%</b>	<b>36,5%</b> <b>±4,8</b>	<b>63,5%</b> <b>±3,6</b>	<b>100%</b>	<b>44,3%</b> <b>±4,5</b>	<b>55,7%</b> <b>±4,0</b>

Как следует из Таблицы 2.11, среди наблюдаемых больных превалировали пациенты с массивным бактериовыделением (55,7% по данным посева), что косвенно свидетельствует о выраженной распространённости процесса и деструктивном характере процесса, а также, значительной лекарственной устойчивости возбудителя.

Прекращение бактериовыделения отсчитывали с того месяца, в течение которого были получены первые отрицательные результаты бактериоскопии и посева, при условии дальнейших отрицательных результатов.

Изучались спектры лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя и лекарственная устойчивость возбудителя у больных разных групп и категорий

к отдельным химиопрепаратам. Всего наблюдалось 22 различных варианта спектров ЛУ МБТ.

Всем больным выполняли общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование крови на антитела к ВИЧ, HBs-антигену и антитела к вирусу гепатита С, серологическое исследование на сифилис. Клинический анализ крови проводили с помощью гематологического анализатора «LN 750» (Beckman Coulter, США). Фиксировали параметры: содержание эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, базофилов, эозинофилов, полиморфноядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, гематокрит и скорость оседания эритроцитов.

Изучали функциональное состояние печени, почек, а также электролитного обмена, уровня мочевой кислоты. Оценку функции печени осуществляли по показателям активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), содержанию общего билирубина. О наличии нарушений электролитного обмена у пациентов судили по сдвигам концентрации калия в сыворотке крови. Для выявления гиперурикемии проводили определение уровня мочевой кислоты. Мониторинг функционального состояния печени, почек, биохимических показателей осуществлялось ежемесячно (по показаниям, чаще).

Контрольные обследования в ходе лечения, включающие исследования мокроты, рентгено-томографическое и общеклинические исследования проводили по итогам 2, 4, 6 и 8 месяцев стационарного лечения.

Критериями эффективности лечения являлись показатели прекращения бактериовыделения и заживления деструкций и полостных образований лёгочной ткани к 8 месяцу лечения.

Важным разделом диссертационного исследования являлось выявление, оценка и мониторинг нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Оценку нежелательных лекарственных реакций проводили с помощью принятых лабораторных исследований. Лабораторные исследования, включающие

клинический и биохимический анализ крови, определяли 2 раза в месяц в первые два месяца химиотерапии, затем ежемесячно. Тяжесть НЛР оценивали с использованием критериев токсичности Национального Института аллергических и инфекционных болезней США (DMID, 2007) и Национального Института рака (NCI CTCAE, версия 4.0).

В работе использовали разделение НЛР на аллергические, токсические, токсико-аллергические и дисбактериозы [5, 33]. Учитывали, что аллергические реакции, имеющие иммунологическую природу, не зависят от дозы препарата и чаще протекают с поражением кожи и слизистых оболочек в виде зуда, покраснения кожи, сыпей, геморрагических проявлений и др. При аллергических реакциях чаще, как и многие авторы, наряду с кожными проявлениями наблюдали эозинофилию крови [33, 56]. Среди токсических реакций выделяли гепатотоксические, нефротоксические, нейротоксические, расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушения эндокринной, респираторной, сердечно-сосудистой и кроветворной систем. Учитывали, что характер и выраженность токсических реакций в значительной мере зависят от химической структуры препарата и его дозы, а также от длительности применения и исходного состояния макроорганизма. Особое внимание обращали на риски развития токсических гепатитов, которые по оценкам разных авторов занимают от 28% до 60% [1, 3, 54, 56]. Кардиотоксические реакции выявляли по скринингу жалоб пациентов «на появление перебоев в работе сердца», признаков артериальной гипертензии или гипотонии, сердечной недостаточности. Основным методом выявления кардиотоксических НЛР являлась ЭКГ, которая проводилась до начала химиотерапии, через 2 недели и далее 1 раз в месяц (при необходимости чаще). При нарушениях ритма и проводимости с удлинением интервала QT пациентов направляли на консультацию кардиолога. Оценку тяжести нежелательных реакций осуществляли по международной пятибалльной шкале CTCAE:

- степень 1 (легкая) характеризуется бессимптомным или транзиторным дискомфортом, не требующим медицинского вмешательства с минимальными лабораторными изменениями: превышение верхней границы нормы АЛТ и АСТ до 3-х кратного, билирубина и креатинина – до 1,5 кратного значения (при исключении патологии печени и почек нелекарственного генеза и других причин); снижение калия до 3 ммоль/л, повышение мочевой кислоты до 490 мкмоль/л (при норме 202–416 мкмоль/л), пограничное повышение концентрации ТТГ (4–10 мМЕ/л);
- степень 2 (умеренная) устанавливалась при наличии локальной симптоматики, ведущей к умеренному ограничению деятельности больного, лабораторных критериев, которые превышали верхнюю границу нормы от 3 до 5 раз по АЛТ и АСТ, содержание общего билирубина и креатинина – от 1,5 до 2 раз с наличием симптомов, снижение калия до 3 ммоль/л с наличием симптомов гипокалиемии, повышение мочевой кислоты до 590 мкмоль/л, а также увеличение уровня ТТГ от 10 мМЕ/л;
- степень 3 (тяжелая) обуславливалась клинически выраженными симптомами, ведущими к заметному ограничению в деятельности пациента, требующими не только корригирующей терапии, но и отмены ПТП. К ним относятся выраженные диспепсические расстройства с наличием рвоты и диареи до пяти раз в сутки. Лабораторные изменения выражены: активность ферментов АЛТ, АСТ превышает верхнюю границу нормы от 5,1 до 20 раз, уровень креатинина превышает верхнюю границу нормы от 2 раз, гипокалиемия проявляется снижением калия от 3,0 до 2,0 ммоль/л, гиперурикемия повышением уровня мочевой кислоты от 590 мкмоль/л и более;
- степень 4 (опасная для жизни) – регистрировалась при крайне выраженной симптоматике и лабораторных показателях, ведущих к чрезмерному ограничению в деятельности больного, требующей значительной помощи и прекращения терапии. Из клинических симптомов к ним относятся некупируемая рвота 5 и более раз в сутки с болями в

эпигастральной области, диспепсией и анорексией. Показатели активности ферментов АЛТ, АСТ превышают верхнюю границу нормы более 20 раз, содержание общего билирубина – более 10 раз, креатинина более 6 раз, снижение калия менее 2,0 ммоль/л;

- степень 5 – смерть больного.

При нежелательных реакциях, не определенных лабораторными тестами, считалось, что побочное явление наступило, если лечащий врач на основании жалоб пациента и осмотра определил соответствующий симптом и документировал его в истории болезни. Нейротоксические проявления в виде головокружения, головных болей, судорог, психотических расстройств и галлюцинаций, периферических полинейропатий, а также ототоксические (снижение слуха), офтальмологические, гипотиреоз (слабость, утомляемость, сухость кожи, выпадение волос, нарушения сна, раздражительность) подтверждались при консультации пациентов соответствующего профиля (невропатологом, оториноларингологом, офтальмологом, эндокринологом). После установления факта развития НР проводились корректирующие мероприятия, которые включали симптоматическое лечение, зависящее от вида НР. При развитии НР легкой степени тяжести ПТП не отменялись, при умеренных НР ПТП либо отменялись с учётом их органотропности до улучшения состояния пациента и нормализации лабораторных показателей на фоне медикаментозной коррекции, либо после консультации специалиста и назначении коррекции учащался мониторинг пациентов. При развитии тяжелых и жизнеугрожающих НЛР происходила отмена всех ПТП.

Начиная со 2 месяца химиотерапии больные консультировались фтизиохирургом на предмет оперативного лечения. Пневмоперитонеум использовался в лечении 207 больных (76,4%), установка эндобронхиального клапана проводилась у 131 пациента (48,3%), оперативные вмешательства были выполнены у 196 больных (72,3%).

Пневмоперитонеум (ПП) накладывали через 1,5-2 недели после начала химиотерапии. Для наложения ПП использовали аппарат АПП 400-01с

объёмом колбы 500 мл. Процедуры проводили натошак по методике И.А. Шаклеина. Первоначально объём инсуффляции воздуха составлял 400-500 мл, затем через 5 дней ещё вводили 600-700 мл, далее, как правило, по 800 мл (реже по 1000 мл) еженедельно. Показаниями для применения данного метода являлись деструктивные процессы в нижних долях легких независимо от клинической формы, деструктивные процессы в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможности проведения ИП и кровохарканье [14]. Показаниями для проведения хирургического этапа лечения являлись формы деструктивного ТБ с продолжающимся бактериовыделением после 4-6 месяцев контролируемой противотуберкулёзной химиотерапии, подтверждённым бактериологическим исследованием. Эндобронхиальный клапан устанавливали по показаниям при проведении фибробронхоскопии. Первоначально выполнялась обзорная бронхоскопия, оценивалось состояние трахеобронхиального дерева, после чего устанавливался ЭК. Также широкое применение ЭК происходило в качестве предоперационной подготовки, что способствовало уменьшению размера, закрытию каверн, а в дальнейшем уменьшению объема хирургического вмешательства.

### **2.3 Методы статистической обработки исследуемого материала**

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Непрерывные количественные показатели (возраст, масса тела, количественные показатели анамнеза и лабораторные параметры) были представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Для дискретных показателей (возрастная группа, анамнестические данные, рентгенологические данные, частота нежелательных явлений и другие) было определено абсолютное количество субъектов с определенным признаком и рассчитана частота встречаемости признака в процентах от числа субъектов в соответствующей группе. С учетом непараметрического распределения ряда показателей (проверка на нормальность распределения проводилась с

использованием критерия Шапиро-Уилка) и значительных межгрупповых различий по величине дисперсии для межгрупповых сравнений применяли непараметрические статистические методы. Так, анализ межгрупповых различий по количественным параметрам проводился с применением непараметрического рангового критерия Манна-Уитни. Межгрупповые различия по частотным показателям выполняли с использованием критерия хи-квадрат или же точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 10 в ячейках таблицы  $2 \times 2$ ). Исследование взаимосвязей между показателями безопасности лечения и частотой развития нежелательных явлений проводился с помощью корреляционного анализа с определением ранговых непараметрических коэффициентов корреляции Спирмена. Также был выполнен углубленный анализ факторов риска отсутствия положительной динамики результатов рентгенологических и микробиологических характеристик пациентов в процессе лечения. Логистический регрессионный анализ осуществляли путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости. Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,1 при оценке нормальности распределения с применением критерия Шапиро-Уилка и 0,05 при использовании остальных методов статистической обработки данных.



### **ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ГРУПП**

Клинико-рентгенологические и бактериологические характеристики туберкулёза лёгких зависят от давности процесса и результата лечения. На фоне неэффективной химиотерапии нарастают морфофункциональные изменения в лёгочной ткани, происходит амплификация лекарственной устойчивости возбудителя. По этой причине больные разных регистрационных групп будут иметь различные клинико-рентгенологические и бактериологические параметры, играющие существенную роль в выборе лечебной тактики и определяющие прогноз заболевания. В литературе недостаточно освещены вопросы особенностей клинического течения туберкулёза лёгких у больных с ШЛУ спектром лекарственной устойчивости возбудителя в зависимости от принадлежности к той или иной регистрационной группе. В данной главе представлены материалы, отражающие клинико-рентгенологические и бактериологические особенности ШЛУ-ТБ лёгких у впервые выявленных, ранее леченных и больных с рецидивами.

#### **3.1. Клинико-рентгенологические особенности течения ШЛУ туберкулёза лёгких в разных регистрационных группах**

Клинические формы ШЛУ-ТБ лёгких у впервые выявленных больных, пациентов с повторным лечением и рецидивами представлены в табл. 3.1.

Как следует из таб.3.1, среди всех форм преобладали пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких – 173 (63,8%), при этом подавляющее большинство среди них (169 чел.) составили больные с повторным лечением – 97,7% ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.1 - Формы ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных РГ**

<b>Форма туберкулёза</b>	<b>В/выявл.</b>	<b>Ранее леч.</b>	<b>Рецидив</b>	<b>Всего:</b>
<b>Очаговый</b>	3	0	0	3
%	6,1%	0,0%	0,0%	1,1%
<b>ТВГЛУ</b>	1	0	0	1
%	2,0%	0,0%	0,0%	0,4%
<b>Инфильтративный</b>	22	11	9	42
%	44,9%*	5,5%*^	42,9%^	15,5%
<b>Диссеминированный</b>	10	7	7	24
%	20,4%	3,5%	33,3%	8,9%
<b>Туберкулема</b>	4	1	0	5
%	8,2%	0,5%	0,0%	1,8%
<b>Кавернозный</b>	6	0	0	6
%	12,2%	0,0%	0,0%	2,2%
<b>Фиброзно-кавернозный</b>	0	169	4	173
%	0,0%^	84,1%^	19,0%^	63,8%
<b>Цирротический</b>	1	4	0	5
%	2,0%	2,0%	0,0%	1,8%
<b>Казеозная пневмония</b>	2	9	1	12
%	4,1%	4,5%	4,8%	4,4%
<b>Всего</b>	49	201	21	271
%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

\*-\*; ^-^ - разница статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Как следует из таб.3.1, среди всех форм преобладали пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких – 173 (63,8%), при этом подавляющее большинство среди них (169 чел.) составили больные с повторным лечением – 97,7% ( $p < 0,05$ ). Второе место занимали больные с инфильтративным туберкулёзом – 42 (15,5%). Среди впервые выявленных больных лидирующие позиции занимает инфильтративная форма туберкулёза лёгких – 22 больных (44,9%), при повторном лечении – фиброзно-кавернозный туберкулёз – 169 больных (84,1%), среди рецидивов – инфильтративный – 9 человек (42,9%) и диссеминированный туберкулёз 7 больных (33,3%). Таким образом, структура клинических форм ШЛУ-ТБ достоверно подтверждает доминирование фиброзно-кавернозного туберкулёза среди больных с повторным лечением (84,1%;  $p < 0,05$ ). Суммарное присутствие среди впервые выявленных больных инфильтративного и диссеминированного туберкулёза в

количестве 65,3% (44,9%+20,4%) повышает в этой регистрационной группе потенциал консервативного излечения.

Клинический интерес представляет грация выраженности интоксикационного и бронхопульмонального синдромов у больных разных регистрационных групп. Данная информация представлена в таб. 3.2.

**Таблица 3.2** - Выраженность интоксикационного и бронхопульмонального синдромов у больных разных РГ

Степень	в/выявленные(n=49)		Р/леченные (n=201)		рецидивы (n=21)		Всего (n=271)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Интоксикационный</b>								
<b>I степень</b>	24	49,0% *^	6	34,3% *	5	23,8% ^	98	36,2% ±4,8
<b>II степень</b>	20	40,8%	90	44,8%	11	52,4%	121	44,6% ±4,5
<b>III степень</b>	5	10,2%	42	20,9%	5	23,8%	52	19,2% ±5,4
<b>Бронхопульмональный</b>								
<b>I степень</b>	21	42,9%	79	39,3%	8	38,1%	108	39,9% ±4,7
<b>II степень</b>	24	49,0%	85	42,3%	9	42,9%	118	43,5% ±4,5
<b>III степень</b>	4	8,2%	37	18,4%	4	19,0%	45	16,6% ±5,5

\* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Как показывают полученные результаты, можно в целом отметить некоторое превалирование 2 степени выраженности как интоксикационной, так и бронхопульмональной симптоматики у всех больных, соответственно – 44,6% и 43,5%. У впервые выявленных больных превалировала малая выраженность интоксикационных проявлений (49%) по сравнению с группой повторного лечения (34,3%) и рецидивами (23,8%) ( $p < 0,05$ ). При рецидивах чаще наблюдались умеренные интоксикационные проявления. При анализе выраженности бронхопульмонального синдрома у больных в различных регистрационных группах достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Большой научно-практический интерес представляют сравнительные данные объёма поражения лёгочной ткани у больных разных РГ. Полученные результаты представлены в таб. 3.3.

**Таблица 3.3** - Объём поражения лёгких у больных разных РГ

РГ больных	Объём поражения лёгких				Всего
	1-2 сегмента	1-2 доли	1 лёгкое	Оба лёгких	
<b>Впервые выявленные</b>	<b>29</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>49</b>
%	59,2% a b	28,6% g h	10,2% c	2,0% f	100,0%
<b>Ранее леченные</b>	<b>8</b>	<b>36</b>	<b>81</b>	<b>76</b>	<b>201</b>
%	4,0% a	17,9% g i	40,3% c d	37,8% e f	100,0%
<b>Рецидив</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>21</b>
%	28,6% b	42,9% h i	28,6% d	0,0% e	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>43</b>	<b>59</b>	<b>97</b>	<b>72</b>	<b>271</b>
%	15,9% ±5,5	21,8% ±5,3	35,8% ±4,8	26,6% ±5,2	100,0%

a-a; b-b; c-c; d-d; e-e; f-f; g-g; h-h; i-i – разница статистически значима,  $p < 0,05$

В представленной таблице отчетливо видно, что больные с относительно меньшими по объёму поражениями находились в группе впервые выявленных больных. У большинства впервые выявленных больных 29 (59,2%) поражения локализовались в пределах 1-2 сегментов ( $p < 0,05$ ), а у 14 больных (28,6%) – занимали не более 2 долей лёгкого. В то же время, среди больных с повторными курсами химиотерапии со статистической достоверностью преобладали более обширные поражения – у 81 больного (40,3%) в процессе было заинтересовано целое лёгкое, а у 76 человек (37,8%) - оба лёгких ( $p < 0,05$ ). При рецидивах чаще наблюдались поражения в объёме 1–2 долей – 9 больных (42,9%).

Важное прогностическое значение во фтизиатрии и при ШЛУ-ТБ особенно имеет оценка полостных образований. Количество и размеры деструктивных полостей у впервые выявленных больных отражают своевременность выявления, у ранее леченных больных – это свидетельство неэффективной по разным причинам химиотерапии. Наличие полостного

образования является благоприятной средой для амплификации лекарственной устойчивости МБТ, а в условиях ШЛУ возбудителя темпы амплификации, как показано во многих исследованиях, являются опережающими, что должно мотивировать врача на принятие неотложных решений, включая оперативное лечение. Таким образом, оценка полостных структур при ШЛУ-ТБ имеет особое, принципиально важное значение для выбора лечебной тактики.

В таб. 3.4 приводятся данные по анализу полостей распада у больных ШЛУ-ТБ разных РГ.

**Таблица 3.4** - Количественные признаки полостей деструкций у больных разных РГ

РГ больных	Количество CV		Размер полости			Всего
	Единич.	Множ.	1-2 см	2-4 см	> 4 см	
<b>Впервые выявленные</b>	33	12	25	12	8	45
<b>%</b>	73,3% a	26,7% c	55,6% e f	26,7% g	17,8% h	100,0%
<b>Ранее леченные</b>	62	136	18	124	56	198
<b>%</b>	31,3% a b	68,7% c d	9,1% e	62,6% g	28,3% h	100,0%
<b>Рецидив</b>	11	7	2	10	6	18
<b>%</b>	61,1% b	38,9% d	11,1% f	55,6%	33,3%	100,0%
<b>Всего:</b>	106	155	45	146	70	261
<b>%</b>	40,6% ±4,7	59,4% ±3,9	17,2% ±5,6	55,9% ±4,1	26,8% ±5,2	100,0%

a-a; b-b; c-c; d-d; e-e; f-f; g-g; h-h – разница статистически значима,  $p < 0,05$

Из таблицы 3.4 следует, что у впервые выявленных больных достоверно преобладали единичные полостные образования – 33 больных (73,3%), в то время как у больных с повторным лечением также статистически достоверно доминировали множественные полости – 136 больных (68,7%). Относительно размеров деструкций следует отметить статистически значимое преобладание крупных полостей среди пациентов с повторными курсами химиотерапии – полости 2–4 см наблюдались у 124 (62,6%), более 4 см – у 56 (28,3%) больных. При этом среди впервые выявленных больных лидирующие позиции занимали деструкции размером 1-2 см – 25 человек (55,6%,  $p < 0,05$ ).

В таблице 3.5. представлены данные о типах полостных образований. Качество деструкций, отражающее степень развития фиброзных изменений, является определяющей характеристикой в плане заживления полости. Известно, что развитие перикавитарного фиброза с одной стороны, резко ограничивает поступление химиопрепаратов в зону микобактериальной популяции, с другой – «ригидный» фактор практически исключает возможность консервативного заживления полости. В зависимости от степени развития фиброза можно обсуждать лечебные возможности коллапсотерапии, клапанной бронхоблокации, в противном случае – эффективной может быть лишь оперативное лечение при благоприятном балансе показаний и противопоказаний.

**Таблица 3.5** - Типы полостных образований у больных ШЛУ-ТБ разных РГ

РГ больных	Типы полостных образований					
	Начин.	Пневмон.	Ригидн.	Эластич.	Фиброзн.	Всего CV
<b>Впервые выявленные</b>	15	23	1	6	0	45
<b>%</b>	33,3% a	51,1% b c	2,2% i	13,3%	0,0% d g	100,0%
<b>Ранее леченные</b>	0	5	3	12	178	198
<b>%</b>	0,0% a	2,5% b	1,5% h	6,1% f	89,9% d e	100,0%
<b>Рецидив</b>	0	5	5	4	4	18
<b>%</b>	0,0% a	27,8% c	27,8% h i	22,2% f	22,2% e g	100,0%
<b>Всего:</b>	15	33	9	22	182	261
<b>%</b>	5,8% ±6,2	12,6% ±5,7	3,5% ±6,4	8,4% ±6,0	69,7% ±3,4	100,0%

a-a; b-b; c-c; d-d; e-e; f-f; g-g; h-h; i-i – разница статистически значима,  $p < 0,05$

Данные, представленные в таб. 3.5 показывают, что среди всех больных преобладали фиброзные деструкции (69,7%), значительно меньшую доли занимали пневмониогенные полости (12,6%). В регистрационных группах наблюдалось статистически достоверное преобладание пневмониогенных каверн среди впервые выявленных больных – 23 чел. (51,1%,  $p < 0,05$ ), при этом у пациентов с повторным лечением статистически достоверно преобладают полости фиброзного характера – 178 больных (89,9%,  $p < 0,05$ ). У больных с рецидивом заболевания, несмотря на ожидаемо высокую долю фиброзных

полостей, относительно равномерно распределились различные типы полостных образований, за исключением начинающихся.

Таким образом, объём поражения, количественные параметры и характер полостных образований у больных с повторным лечением достоверно отличается от впервые выявленных больных в сторону большего объёма поражения, множественности и крупного размера деструкций, а также выраженного фиброзного характера полостных образований. Указанные клиничко-рентгенологические характеристики в этой группе больных являются результатом длительной неэффективной химиотерапии и требуют рациональной лечебной тактики с использованием с том числе хирургических методов лечения.

### **3.2. Микробиологические особенности течения ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных регистрационных групп**

Массивность бактериовыделения при туберкулёзе лёгких является косвенным показателем, отражающим полостной характер изменений лёгочной ткани и плотность бактериальной популяции. На бактериовыделение и его массивность влияет бронхиальная проходимость. Динамика массивности бактериовыделения отражает эффективность химиотерапии. Однако, здесь необходимо учитывать неоднородность микобактериальной популяции, которая может спровоцировать эффект «ложноположительной динамики». Как показали исследования, даже при ШЛУ-ТБ в популяции каверны имеются МБТ, сохраняющие чувствительность к тем или иным химиопрепаратам или более низким их критическим концентрациям. Именно эти МБТ будут элиминироваться в первую очередь, демонстрируя снижение массивности бактериовыделения. Во фтизиатрической литературе известен бактериологический феномен «подъёма и спада», когда за прекращением бактериовыделения по мере накопления резистентной популяции возбудителя вновь появляются положительные анализы мокроты. При ШЛУ-ТБ следует особенно внимательно относиться к подобного рода феноменам, отражающим

недостаточную эффективность химиотерапии. «Ложноположительные» результаты бактериологических исследований, маскирующие скрытую лекарственную устойчивость, могут неоправданно затягивать принятие адекватных решений по изменению режима химиотерапии или решению вопроса об оперативном лечении. Вместе с тем, показатель массивности бактериовыделения сохраняет актуальность в общей оценке клинической картины заболевания. Результаты оценки степени бактериовыделения по данным метода люминесцентной микроскопии и посева на жидкие питательные среды представлены в таб. 3.6.

**Таблица 3.6** - Массивность бактериовыделения у больных ШЛУ/ТБ разных РГ

Группа больных	Люм.микроскопия мокроты		Посев мокроты		
	Кол-во больных	Массивность МБТ (+)		Массивность МБТ (+)	
		Скудное	Массивное	Скудное	Массивное
<b>Впервые выявленные</b>	49	36	13	31	18
<b>%</b>		73,5% a b	26,5% c d	63,3% e f	36,7% g h
<b>Ранее леченные</b>	201	56	146	60	142
<b>%</b>		27,9% a	72,6% c	29,9% e	70,6% g
<b>Рецидив</b>	21	8	13	5	16
<b>%</b>		38,1% b	61,9% d	23,8% f	76,2% h
<b>Всего:</b>	271	99	172	120	151
<b>%</b>	100%	36,5% ±4,8	63,5% ±3,6	44,3% ±4,5	55,7% ±4,0

a-a; b-b; c-c; d-d; e-e; f-f; g-g; h-h – разница статистически значима,  $p < 0,05$

Из представленных в таб. 3.6 данных следует, что скудное бактериовыделение в подавляющем большинстве наблюдалось у впервые выявленных больных – по данным люминесцентной микроскопии у 36 чел. (73,5%), по данным метода посева – у 31 (63,3%) больного. Массивное бактериовыделение статистически достоверно превалировало среди больных с повторными курсами химиотерапии – по данным люминесцентной микроскопии у 146 человек (72,6%), по данным метода посева – у 142 (70,6%)



больных. У больных с рецидивами заболевания значительно чаще наблюдалось массивное бактериовыделение - по данным люминесцентной микроскопии у 13 человек (61,9%), по данным метода посева – у 16 (76,2%) больных.

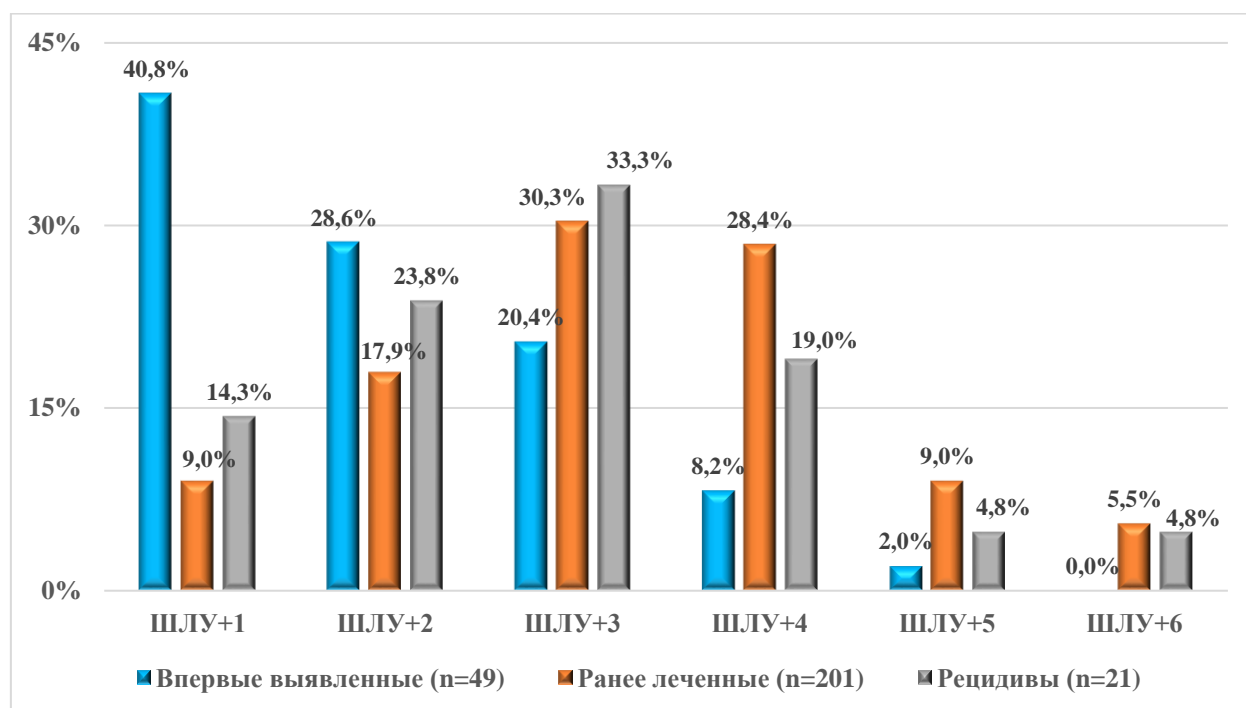
В табл. 3.7. представлены спектры лекарственной устойчивости возбудителя у больных ШЛУ-ТБ разных РГ.

**Таблица 3.7 - Спектры ЛУ МБТ у больных разных РГ**

Спектры ЛУ	Впервые		Ранее		Рецидивы		Всего	
	выявленные		леченные		Всего	%	Всего	%
	Всего	%	Всего	%				
<b>ШЛУ+1</b>	<b>20</b>	<b>40,8%</b>	<b>18</b>	<b>9,0%</b>	<b>3</b>	<b>14,3%</b>	<b>41</b>	<b>15,1%±5,5</b>
HRAmKFq	11	22,4%	9	4,5%	2	9,5%	22	8,1%
HRAmCmFq	9	18,4%	9	4,5%	1	4,8%	19	7,0%
<b>ШЛУ+2</b>	<b>14</b>	<b>28,6%</b>	<b>36</b>	<b>17,9%</b>	<b>5</b>	<b>23,8%</b>	<b>55</b>	<b>20,3%±5,4</b>
HRAmEKfFq	3	6,1%	5	2,5%	1	4,8%	9	3,3%
HRAmECmFq	3	6,1%	8	4,0%	0	0,0%	11	4,1%
HRAmKCmFq	2	4,1%	7	3,5%	1	4,8%	10	3,7%
HRAmKPtFq	3	6,1%	7	3,5%	1	4,8%	11	4,1%
HRAmKFqPAS	3	6,1%	9	4,5%	2	9,5%	14	5,2%
<b>ШЛУ+3</b>	<b>10</b>	<b>20,4%</b>	<b>61</b>	<b>30,3%</b>	<b>7</b>	<b>33,3%</b>	<b>78</b>	<b>28,8%±5,1</b>
HRAmKEfFqPAS	2	4,1%	11	5,5%	1	4,8%	14	5,2%
HRAmKFqPASCs	2	4,1%	9	4,5%	1	4,8%	12	4,4%
HRAmKEPtFq	2	4,1%	9	4,5%	2	9,5%	13	4,8%
HRAmKPtCmFq	2	4,1%	11	5,5%	1	4,8%	14	5,2%
HRAmKCmFqPAS	1	2,0%	11	5,5%	2	9,5%	14	5,2%
HRAmKPtPASfFq	1	2,0%	10	5,0%	0	0,0%	11	4,1%
<b>ШЛУ+4</b>	<b>4</b>	<b>8,2%</b>	<b>57</b>	<b>28,4%</b>	<b>4</b>	<b>19,0%</b>	<b>65</b>	<b>24,0%±5,2</b>
HREKcMptFq	1	2,0%	9	4,5%	1	4,8%	11	4,1%
HREKcFqPASLzd	0	0,0%	8	4,0%	1	4,8%	9	3,3%
HRAmKECmFqPAS	1	2,0%	9	4,5%	1	4,8%	11	4,1%
HRKEPtFqPASCs	0	0,0%	11	5,5%	0	0,0%	11	4,1%
HRKPtCmFqPAS	1	2,0%	10	5,0%	0	0,0%	11	4,1%
HRAmPtCmFqPASCs	1	2,0%	10	5,0%	1	4,8%	12	4,4%
<b>ШЛУ+5</b>	<b>1</b>	<b>2,0%</b>	<b>18</b>	<b>9,0%</b>	<b>1</b>	<b>4,8%</b>	<b>20</b>	<b>7,4%±6,0</b>
HREKPtCmFqPASCs	1	2,0%	9	4,5%	0	0,0%	10	3,7%
HRKPtCmFqCsPAS	0	0,0%	9	4,5%	1	4,8%	10	3,7%
<b>ШЛУ+6</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>11</b>	<b>5,5%</b>	<b>1</b>	<b>4,8%</b>	<b>12</b>	<b>4,4%±6,1</b>
HREKPtCmFqPASCsBd	0	0,0%	11	5,5%	1	4,8%	12	4,4%
<b>ВСЕГО</b>	<b>49</b>	<b>100,0%</b>	<b>201</b>	<b>100,0%</b>	<b>21</b>	<b>100,0%</b>	<b>271</b>	<b>100,0%</b>

Из представленных в таб. 3.7 данных следует, что у впервые выявленных больных преобладали спектры ЛУ с меньшим количеством дополнительной лекарственной устойчивости. У 44 (89,8%) впервые выявленных больных) с ШЛУ возбудителя дополнительная устойчивость имела максимум к трём химиопрепаратам. Более «широкие» спектры ЛУ МБТ наблюдались в группе больных с повторным лечением. Дополнительная устойчивость к 2-м, 3-м и 4-м препаратам при повторном лечении отмечалась, соответственно у 36 (17,9%), 61 (30,3%) и 57 (28,4%) больных. У больных с рецидивами лидирующие позиции занимал спектр ЛУ с дополнительной устойчивостью к 3 ХП – 7 больных (33,3%). Наиболее часто среди всех наблюдаемых больных встречались комбинации: ШЛУ+3 ХП – 78 больных (28,8%); ШЛУ+4 ХП – 65 больных (24,0%); ШЛУ+2 ХП – 55 больных (20,3%).

В диаграмме на рис. 3.1 наглядно представлены спектры дополнительной лекарственной устойчивости у больных ШЛУ-ТБ в разных РГ.

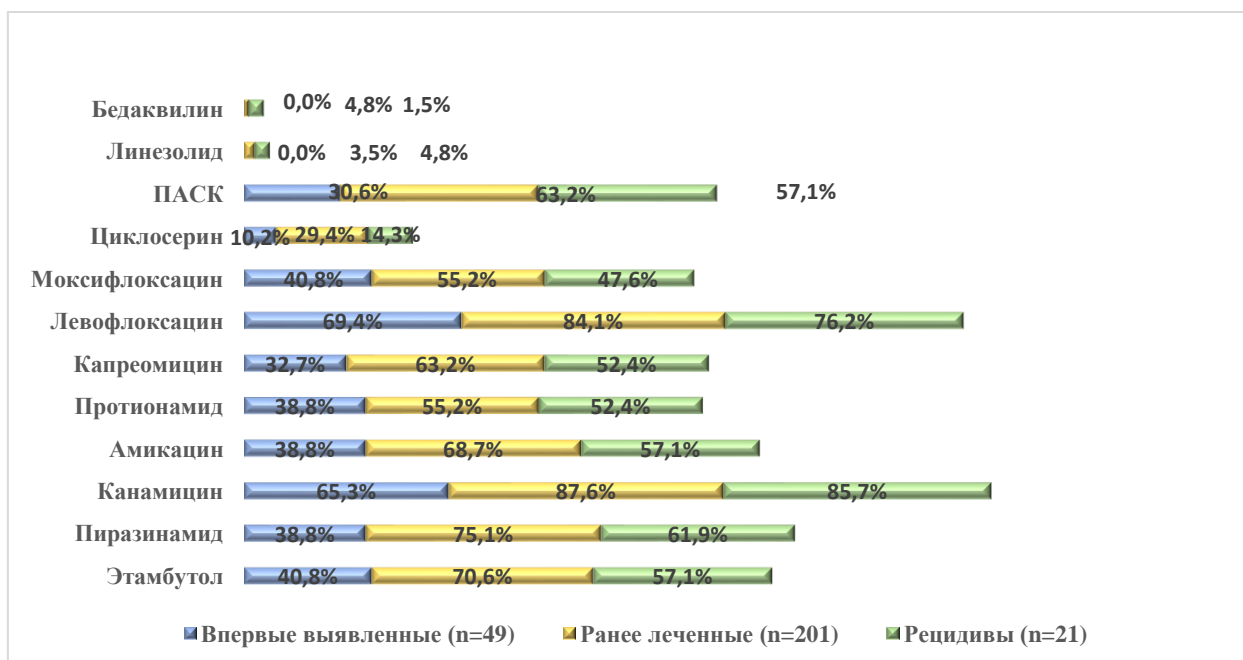


**Рисунок 3.1** - Спектры дополнительной ЛУ у больных ШЛУ-ТБ разных РГ

Представленные в диаграмме на рис. 3.1. данные показывают, что у впервые выявленных больных статистически достоверно по сравнению с

другими группами преобладали комбинации спектров ЛУ ШЛУ+1 ( $p<0,05$ ). Комбинации ШЛУ+2; ШЛУ+3 и ШЛУ+4 статистически чаще встречались у ранее леченных и больных с рецидивами в сравнении с впервые выявленными больными ( $p<0,05$ ).

Лекарственная устойчивость к отдельным химиопрепаратам у разных категорий больных представлена в диаграмме на рисунке 3.2. Из данных, представленных в диаграмме на рис. 3.2 следует, что в спектрах дополнительной устойчивости у впервые выявленных больных преобладали этамбутол (20/40,8%), пиразинамид (19/38,8%), протионамид (19/38,8%), ПАСК (15/30,6%). У ранее леченных больных чаще лекарственная устойчивость наблюдалась к пиразинамиду (75,1%), этамбутолу (70,6%), ПАСК (109/54,2), протионамиду (97/48,3%). При рецидивах наибольшая доля устойчивости отмечалась к пиразинамиду (13/61,9%), этамбутолу (12/57,1%), ПАСК (12/57,1%), протионамиду (11/52,4%). Устойчивость к фторхинолонам четвертого поколения отмечалась у 20/40,8% впервые выявленных, 111/55,2% ранее леченных и 10/47,6% больных с рецидивами.



**Рисунок 3.2** - Дополнительная лекарственная устойчивость ШЛУ-МБТ к отдельным ХП у больных в разных РГ

Расчёты показывают, что установленные спектры дополнительной лекарственной устойчивости ШЛУ-возбудителя позволяют обеспечить комбинацию из 5 химиопрепаратов с сохраненной чувствительностью возбудителя у 31/63,3% впервые выявленных больных, 64/31,8% – ранее леченных, и у 9/42,9% – больных с рецидивами ТБ.

Приводим **клиническое наблюдение**, демонстрирующее выраженную клинико-рентгенологическую картину заболевания, протекающего у ранее леченной больной в форме прогрессирующего фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. Прогрессирующий характер процесса и тяжесть состояния объясняются широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя, причиной которого явилась ранее проводимая неадекватная химиотерапия. Больная имела социальные проблемы, уклонялась от лечения, в результате чего устойчивость возбудителя к 11 противотуберкулёзным химиопрепаратам. Проводя ретроспективный анализ данного клинического случая, очевидно, учитывая отсутствие мотивации к проведению адекватной химиотерапии, целесообразно было обсудить с больной на более ранних этапах лечения возможность проведения оперативного вмешательства. Этот пример также доказывает правило, начиная химиотерапию в условиях жёсткого лимита химиопрепаратов с сохранённой чувствительностью, необходимо быть уверенным в высокой приверженности больного к лечению. Данное положение особенно актуально при лечении больных с ШЛУ-МБТ.

### ***Клиническое наблюдение 1.***

*Больная К., 27 лет, и. б. № 1321, поступила в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» 24.12.2019 г. с направительным диагнозом: Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ (+). ШЛУ (H, R, E, Z, Et, Am, Cm, Fq, Pas, Cs). Инфильтративный туберкулез левого верхнедолевого бронха. Дыхательная недостаточность 3 степени.*

*При поступлении состояние тяжелое, жалобы на повышение температуры тела до 39,0°C, слабость, кашель с гнойной мокротой, одышку при минимальной физической нагрузке, боли в грудной клетке.*

*Из анамнеза известно, что туберкулез выявлен в 2013г., пациентка из контакта с матерью, больной туберкулезом. Лечилась в ПТД по месту жительства, неоднократно прерывала курсы лечения. С 19.03.18г. по 14.05.18г. находилась на стационарном лечении в ПТД по месту жительства. Процесс был расценен, как инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+). Получала противотуберкулезную химиотерапию в объеме: Z, Am, E, Pas, Sfx, Cs. Была выписана за нарушения режима, амбулаторно не лечилась. В связи с ухудшением состояния в ноябре 2018г. госпитализирована в противотуберкулезную больницу по месту жительства. В стационаре, с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ, явлений непереносимости, распространенности специфического процесса получала противотуберкулезную химиотерапию по индивидуальному режиму в объеме: St, Sfx, R, Cs, Lzd с положительной клинической и рентгенологической динамикой. Была выписана для продолжения лечения по месту жительства, однако, амбулаторно химиопрепараты принимала нерегулярно. На контрольной КТ ОГК от 01.12.19 – отрицательная рентгенологическая динамика. Обратилась заочно в ФГБНУ «ЦНИИТ», 24.12.2019г. была госпитализирована в I терапевтическое отделение для лечения.*

*При осмотре кожные покровы бледно-розовые, сухие, чистые. Слизистые розовые, умеренной влажности. Температура тела 38,5 °С. Аускультативно – дыхание жесткое, над всей поверхностью обоих лёгких выслушиваются сухие и влажные незвучные хрипы. ЧДД – 23/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС – 104 в мин., АД 120/70 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень при пальпации безболезненная, не выступает из-под края реберной дуги. Симптомы раздражения брюшины*

*отрицательные. Менингеальные симптомы отрицательные. Физиологические отклонения в норме.*

*При исследовании мокроты методом ПЦР от 25.12.19г., обнаружена ДНК МБТ, выявлены молекулярно-генетические маркеры ЛУ возбудителя к H, R и Fq. При микроскопическом исследовании мокроты от 25.12.19г. обнаружены КУМ (4+), спустя 2 недели получен положительный посев культуры МБТ (3+). Культура МБТ оказалась устойчивой к H, R, E, Z, Am, Cm, Lfx, Mfx, Pas, Cs, Pt.*

*В общем анализе крови: эритроциты –  $3,9 \times 10^{12}$  /л., гемоглобин – 81 г/л, лейкоциты –  $21,9 \times 10^9$  /л., палочкоядерные – 11%, нейтрофилы – 69%, эозинофилы – 1%, базофилы – 1%, лимфоциты – 13%, моноциты – 5%, СОЭ – 170 мм/ч. Биохимические маркеры печени (АСТ, АЛТ, ЩФ) в пределах нормы.*

*ЭКГ– Синусовая тахикардия. ЧСС - 100 уд. в мин. Отклонение ЭОС вправо. Перегрузка правого предсердия. ФВД: Резкое снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу.*

*При бронхологическом исследовании выявлены признаки инфильтративного туберкулеза левого верхнедолевого бронха.*

*На КТ ОГК при поступлении (рис. 3.3) - левое легкое уменьшено в объеме за счет перестройки легочной ткани с множеством тонкостенных каверн, в верхней доле правого легкого фиброзная каверна размерами 5,2 x 4,3 см. В нижележащих отделах левого легкого участки инфильтрации и обсеменения.*



**Рисунок 3.3 - КТ ОГК больной К. при поступлении**

*Учитывая распространённый, двухсторонний, поликавернозный характер туберкулёзного процесса, ШЛУ возбудителя прогноз заболевания следует рассматривать как неблагоприятный. Пациентка представляет значительную эпидемиологическую опасность. В дальнейшем, в лечении больной применялись новые противотуберкулёзные препараты, были предприняты попытки использования эндобронхиального клапана, однако, больная самовольно покинула стационар и оторвалась от лечения.*

Второе клиническое наблюдение демонстрирует течение ШЛУ-ТБ лёгких у впервые выявленной больной. Клинико-рентгенологические характеристики и бактериологические параметры в данном наблюдении имеют меньшую градацию тяжести, что определило более широкий выбор лечебной тактики и более благоприятный прогноз заболевания.

### ***Клиническое наблюдение 2.***

*Больная Н., 35 лет, и.б. № 1387, поступила в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» 21.12.2020 г. с направительным диагнозом: Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+). ШЛУ (H, R, Am, Fq, Pt). Диффузный двусторонний бронхит.*

*При поступлении состояние средней степени тяжести, жалобы на слабость, похудание, кашель с серозной мокротой. Из анамнеза известно, что был контакт с больными туберкулезом отцом и дядей (дядя умер от туберкулеза). По контакту обследована в ПТД по месту жительства: реакция на пробу с АТР - папула 17 мм, в мокроте обнаружена ДНК МБТ, КУМ (+), определена лекарственная устойчивость к рифампицину методом GeneXpert. Документы заочно направлены в ФГБНУ «ЦНИИТ», показано стационарное лечение. С 21.12.2020г. госпитализирована в терапевтическое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ».*

*При осмотре кожные покровы бледно-розовые, сухие, высыпаний нет. Видимые слизистые розовые, умеренной влажности. Дыхание везикулярное,*

несколько ослаблено справа, хрипов нет. ЧДД - 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС - 75 уд. в мин., АД 110/70 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Менингеальные симптомы отрицательные. Физиологические отправления в норме.

При исследовании мокроты методом ПЦР от 25.12.19г., обнаружена ДНК МБТ, выявлена ЛУ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. При микроскопическом исследовании мокроты от 22.12.20г. обнаружены КУМ (1+), через 4 недели получен положительный посев культуры МБТ (1+). Тест ЛЧ МБТ выявил устойчивость к изониазиду, рифампицину, амикацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, протионамиду.

На КТ ОГК при поступлении (рис. 3.4) - в правом легком в S1, S2, S3, S6 определяются многочисленные перибронхиальные очаги средней плотности, единичные кальцинаты и разнокалиберные сливные участки инфильтрации.



**Рисунок 3.4** - КТ ОГК больной Н. при поступлении

В общем анализе крови: эритроциты –  $4,6 \times 10^{12}$  /л., гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты –  $5,7 \times 10^9$  /л., палочкоядерные – 2%, нейтрофилы – 70%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%, лимфоциты – 18%, моноциты – 8%, СОЭ – 30 мм/ч. Биохимические маркеры функции печени в пределах нормы.



*ЭКГ– Ритм синусовый. ЧСС - 86 уд. в мин. Отклонение ЭОС вправо. Перегрузка правого предсердия. ФВД: Резкое снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу.*

*При бронхологическом исследовании выявлены признаки диффузного двустороннего бронхита.*

*Данные клинические наблюдения показывают различия в течении ШЛУ-ТБ у пациентов с впервые выявленным и повторно леченным туберкулёзом лёгких. У больной с впервые выявленным процессом в отличие от больной с повторным лечением наблюдалось скудное бактериовыделение с меньшим дополнительным спектром ЛУ МБТ, более бедная клиническая картина заболевания – малая выраженность интоксикационных проявлений, бронхопульмонального синдрома, меньший объем поражения легочной ткани. При использовании методов комплексной химиотерапии больная была абациллирована и достигнуто заживление деструкций.*

## **РЕЗЮМЕ**

Для решения поставленных в исследовании задач были изучены клинико-рентгенологические и бактериологические особенности течения процесса у 271 ВИЧ-отрицательного больного ШЛУ-ТБ лёгких, в том числе, 18,1% - впервые выявленные, 74,2% - ранее леченные и 7,7% - с рецидивами процесса. Среди всех наблюдаемых преобладали больные с фиброзно-кавернозным туберкулёзом (63,8%), при этом 84,1% из них находились в группе ранее леченных. У впервые выявленных и больных с рецидивами доминировала инфильтративная форма туберкулёза лёгких – 44,9% и 42,9% соответственно. В группе впервые выявленных больных интоксикационные проявления были менее выраженными. Выраженность бронхопульмонального синдрома не имела статистических различий по группам. Более обширные поражения в объёме целого (40,3%) и обоих лёгких (37,8%) достоверно преобладали среди ранее леченных больных. В этой же группе чаще встречались множественные (68,7%) и крупные более (2-4 и более см)

деструкции – 90,9%. У впервые выявленных преобладали единичные (73,3%) и полости размером до 2 см (55,6%). Принципиальным отличием среди ранее леченных больных было статистическое преобладание фиброзных полостей (89,9%), в то время как у 51,1% впервые выявленных больных наблюдались пневмониогенные деструкции.

Наличие крупных множественных деструкций объясняет преобладание массивного бактериовыделения среди ранее леченных больных (72,6%). С точки зрения дополнительной лекарственной устойчивости возбудителя, у 89,8% впервые выявленных больных устойчивость МБТ наблюдалась не более чем к 3 дополнительным препаратам. Напротив, среди ранее леченных пациентов дополнительная устойчивость к 3 и более препаратам отмечалась у 58,7% больных. Установленные спектры дополнительной лекарственной устойчивости ШЛУ-возбудителя позволили обеспечить комбинацию из 5 химиопрепаратов с сохраненной чувствительностью возбудителя у 63,3% впервые выявленных больных, 31,8% – ранее леченных, и 42,9% – больных с рецидивами ТБ.

Таким образом, клинико-рентгенологические и бактериологические характеристики ШЛУ-ТБ лёгких в группе ранее леченных больных были достоверно более выражены по большинству параметров, что значительно ограничивало потенциал консервативных мероприятий и прогноз заболевания во многом зависел от возможностей дополнительных методов комплексного лечения, включая хирургические методы.

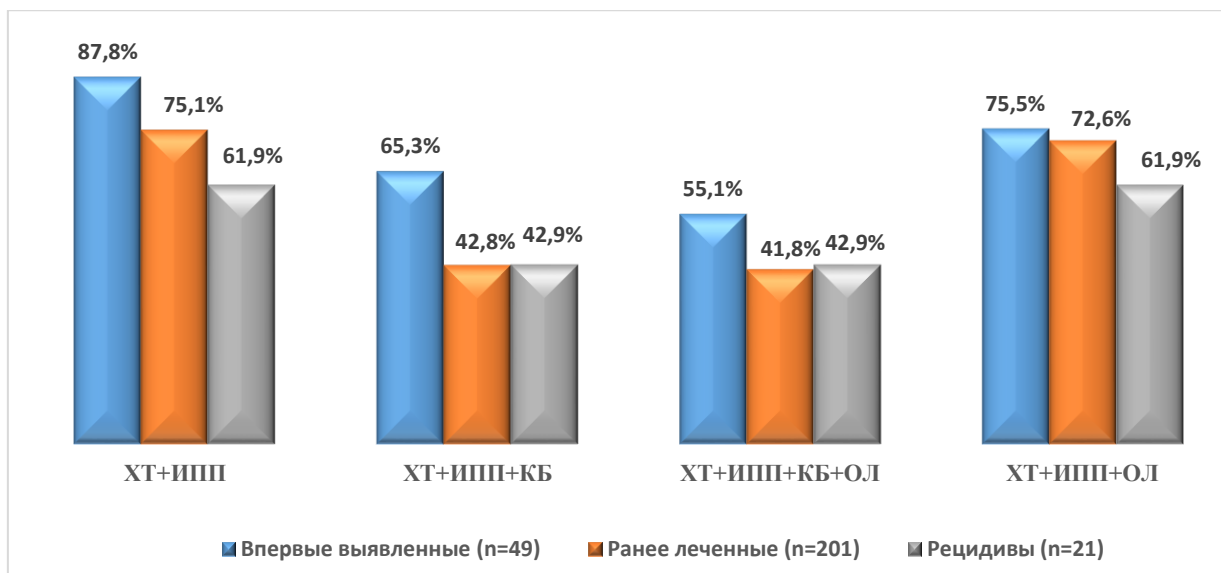
## **ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ В РАЗНЫХ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ГРУППАХ**

### **4.1. Эффективность комплексного лечения больных разных регистрационных групп ШЛУ-ТБ лёгких по критерию прекращения бактериовыделения**

В данной главе представлены результаты эффективности комплексного лечения больных ШЛУ-ТБ лёгких в разных регистрационных группах. Наряду с химиотерапией проведён анализ влияния на эффективность лечения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации и хирургических методов. Дополнительно в ретро- и проспективном формате проведено изучение эффективности лечения у больных, получающих режимы химиотерапии на основе различных базовых комбинаций химиопрепаратов. Такая возможность имелась, поскольку часть больных, включенных в исследование (104 человека), не получала бедаквилин, так как его использование в практической фтизиатрии началось позже.

Диаграмма на рис. 4.1.1 демонстрирует доленое присутствие в комплексном лечении методов пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации, оперативного лечения, а также сочетания методов.

Наряду с химиотерапией, как следует из данных, представленных в диаграмме на рис. 4.1.1, 43/49-87,8% впервые выявленных больных ШЛУ-ТБ лёгких, 151/201-75,1% ранее леченных и 13/21-61,9% больных с рецидивами получали лечение пневмоперитонеумом. Таким образом, говоря в дальнейшем об эффективности химиотерапии, следует иметь в виду, как правило, сочетанное использование этих методов. Клапанная бронхоблокация достоверно чаще в сравнении с другими группами применялась у впервые выявленных больных (34/49 – 69,4%,  $p<0,05$ ). Сочетанное применение пневмоперитонеума и клапанной бронхоблокации чаще использовалось у впервые выявленных больных – 32/49 – 65,3% ( $p<0,05$ ).

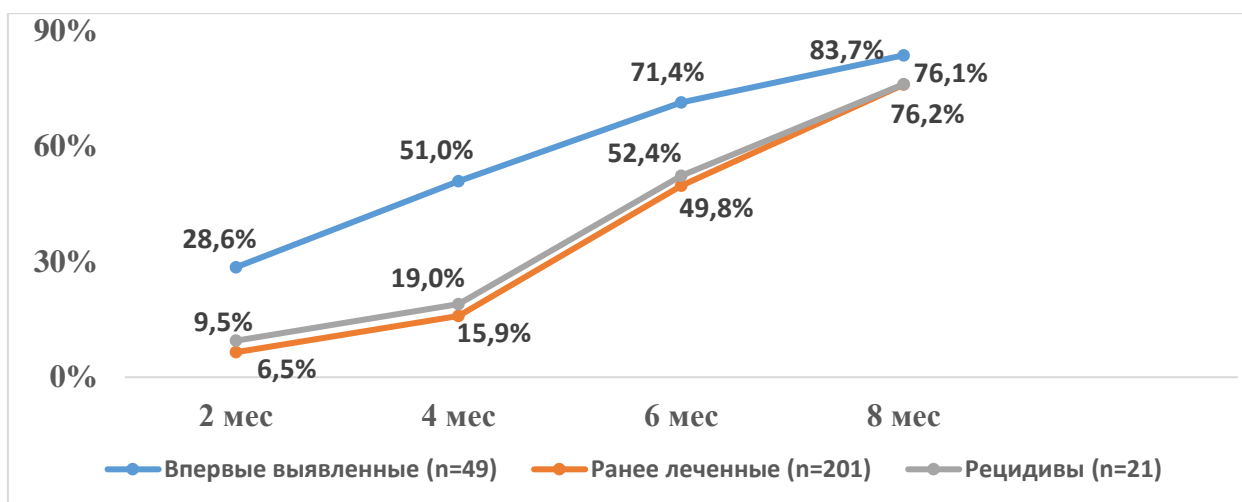


**Рисунок 4.1.1** - Доля различных методов в лечении больных ШЛУ-ТБ в разных РГ.

ХТ-химиотерапия, ИПП-искусственный пневмоперитонеум, КБ-клапанная бронхоблокация, ОЛ-оперативное лечение.

Клапанная бронхоблокация, в том числе и в качестве этапного метода подготовки к оперативному вмешательству, применялась у 27/49 – 55,1% впервые выявленных больных, 84/201 – 41,8% ранее леченных больных и 9/21 – 42,9% больных с рецидивами. Хирургическое лечение чаще применялось у впервые выявленных и ранее леченных больных, соответственно 75,5% и 72,6%. Следует отметить, что если у впервые выявленных чаще проводились радикальные сегментарные и долевые резекции лёгких (31/37-83,8%), то у ранее леченных больных и пациентов с рецидивами значительную долю занимали более объёмные резекционные вмешательства и коллапсохирургические операции, включая разработанную в ЦНИИТ экстраплевральную пломбировку силиконовым имплантом, при этом радикальные вмешательства были проведены в группе ранее леченных у 75/146 – 51,4% больных.

Эффективность комплексного лечения по критерию прекращения бактериовыделения у больных ШЛУ-ТБ в разных регистрационных группах представлена в диаграмме на рис. 4.1.2.



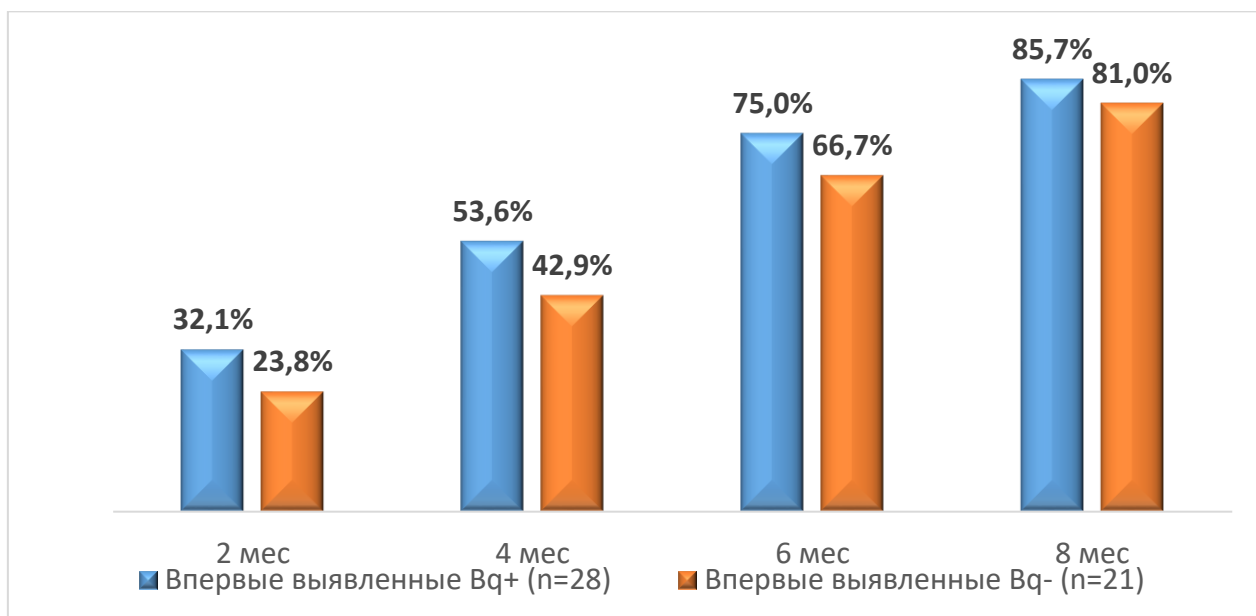
**Рисунок 4.1.2** - Прекращение бактериовыделения (метод посева) у больных ШЛУ-ТБ разных РГ

Представленные в диаграмме на рис. 4.1.2 данные свидетельствуют о том, что к окончанию 8 мес. комплексной химиотерапии, включая оперативное лечение, прекращение бактериовыделения наступило у 41/49 – 83,7% впервые выявленных, 153/201 – 76,1% ранее леченных и 16/21 – 76,2% больных с рецидивами. Общий показатель негативации мокроты у всех наблюдаемых больных ШЛУ-ТБ к 8 мес. комплексной химиотерапии составил 210/271 – 77,5%. Несмотря на то, что показатель прекращения бактериовыделения к 8 мес. комплексной химиотерапии был выше в группе впервые выявленных больных, статистической разницы показателей разных групп не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что темпы прироста показателя негативации мокроты к 2, 4 и 6 мес. лечения были достоверно выше в группе впервые выявленных больных ( $p < 0,05$ ).

В диаграммах на рис. 4.1.3 – 4.1.5 представлены сравнительные результаты показателей прекращения бактериовыделения у больных ШЛУ-ТБ в разных РГ в зависимости от использования в РХТ бедаквилина. С позиции медицинской этики следует ещё раз уточнить, что данные пациенты не получали бедаквилин по причине того, что препарат ещё не применялся в клинической практике. Эти больные проходили лечение в 2012-2013 г.г. и исследование имело ретроспективный характер. Следует подчеркнуть, что

группы больных были сравнимы по основным клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам.

Данные в диаграмме на рис. 4.1.3. показывают эффективность лечения впервые выявленных больных по критерию прекращения бактериовыделения с использованием «старых» и «новых» режимом химиотерапии.

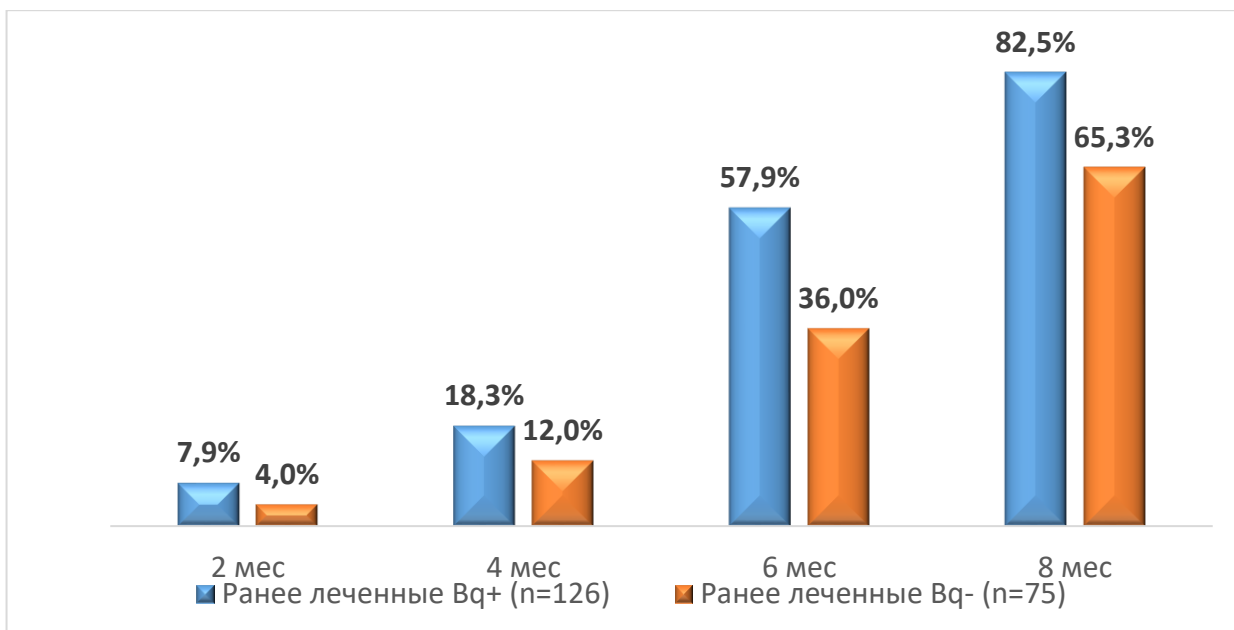


**Рисунок 4.1.3** - Прекращение бактериовыделения (метод посева) у в/выявленных больных ШЛУ-ТБ в зависимости от включения в схему бедаквилина

Как следует из представленной диаграммы, при использовании в РХТ у 28 впервые выявленных больных бедаквилина к окончанию 8-го месяца лечения прекращение бактериовыделения наступило у 24 пациентов (85,7%). Эффективность РХТ без бедаквилина наблюдалась у 17 из 21 больного (81,0%) (ОШ:1,41, 95% ДИ: 0,31 – 6,45;  $p>0,05$ ). Полученные результаты показывают, что несмотря на большую вероятность события у получающих препарат бедаквилин, разница показателей прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных получающих (85,7%) и не получающих бедаквилин (81,0%) не находит статистического подтверждения ( $p>0,05$ ). Очевидно, что причинами, способствующими нивелированию показателей прекращения бактериовыделения в выше отмеченных группах впервые выявленных больных, явились относительно более короткие спектры дополнительной

лекарственной устойчивости возбудителя, а также менее выраженные объёмы и характер туберкулёзных изменений в отличии от ранее леченных пациентов, о чём было сказано в разделе особенностей течения ШЛУ-ТБ у больных с разной историей заболевания.

На следующей диаграмме (рис.4.1.4) представлены показатели негативации мокроты к 8 мес. лечения у ранее леченных больных в зависимости от использования в режимах лечения бедаквилина.

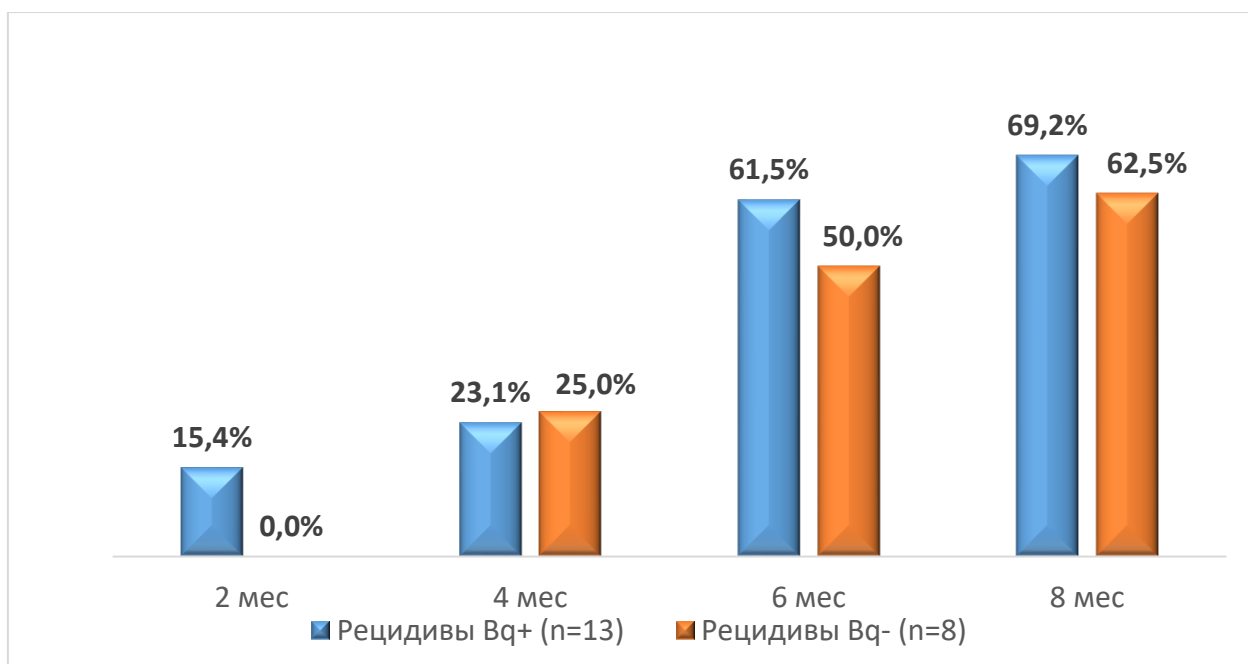


**Рисунок 4.1.4** - Прекращение бактериовыделения (метод посева) у ранее леченных больных ШЛУ-ТБ в зависимости от включения в схему бедаквилина

В группе ранее леченных больных (рис. 4.1.4) применение бедаквилина обеспечило прекращение бактериовыделения у 104 из 126 больных (82,5%), без данного препарата – только у 49 из 75 больных (65,3%) (ОШ: 2,12, 95% ДИ:1,29 – 4,89,  $p < 0,05$ ). Таким образом, в этой группе больных использование бедаквилина обеспечило статистически значимый прирост показателя эффективности на 17,2% ( $p < 0,05$ ).

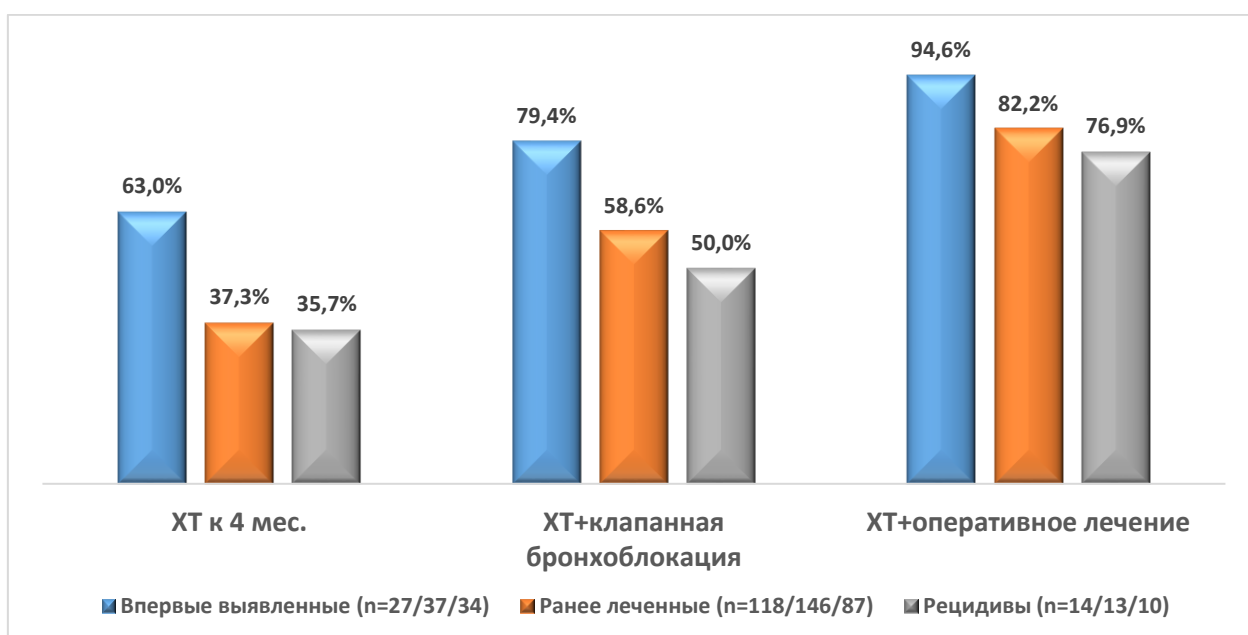
При рецидивах (рис. 4.1.5) прекращение бактериовыделения к 8-му мес. химиотерапии наступило у 9 из 13 больных (69,2%), получавших бедаквилин и у 5 из 8 – без бедаквилина (62,5%) (ОШ: 1,4 95% ДИ: 0,21 – 8,61,  $p > 0,05$ ). У больных с рецидивами, несмотря на положительное отношение шансов,

применение бедаквилина не обеспечило статистически значимой разницы в достижении показателя негативации мокроты ( $p>0,05$ ).



**Рисунок 4.1.5** - Прекращение бактериовыделения (метод посева) у больных с рецидивами ШЛУ-ТБ в зависимости от включения в схему бедаквилина

В диаграммах на рис. 4.1.6 представлены результаты прекращения бактериовыделения и закрытия полостей деструкции у больных разных РГ при использовании в комплексе лечения различных лечебных технологий.



**Рисунок 4.1.6** - Прекращение бактериовыделения (метод посев) у больных ШЛУ-ТБ в разных РГ при различных методах лечения

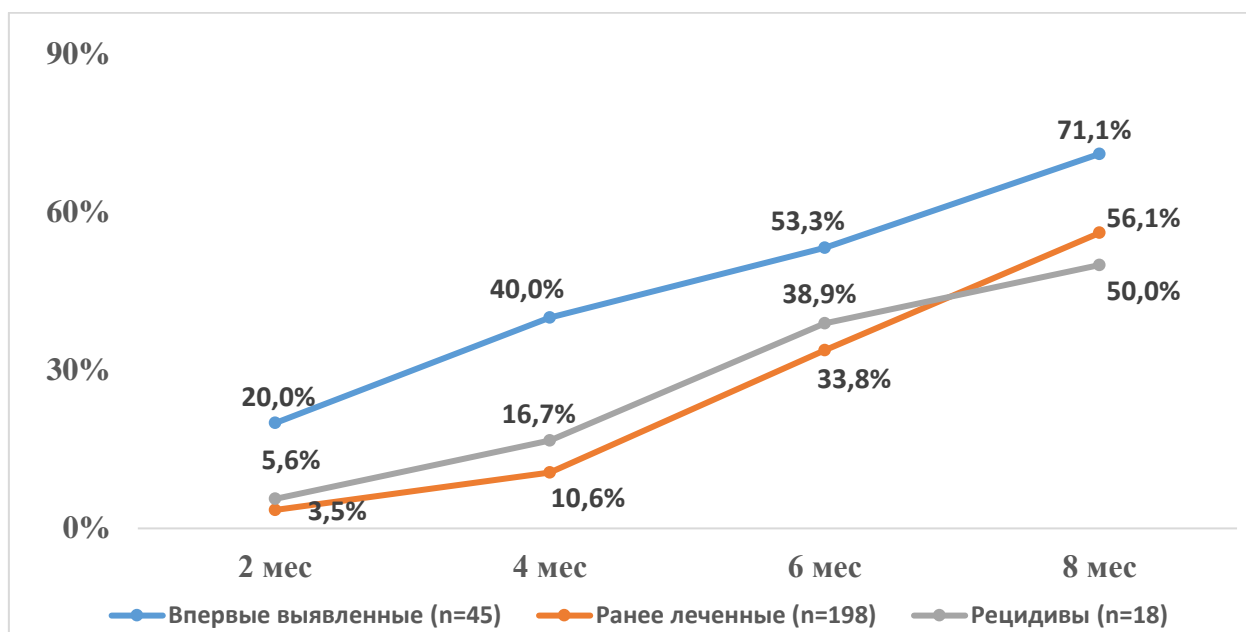


Из данных диаграммы на рис. 4.1.6 следует, что химиотерапия (как правило, в сочетании с пневмоперитонеумом) обеспечила к окончанию 4 месяца химиотерапии негативацию мокроты у 17/27-63,0% впервые выявленных больных, у 44/118-37,3% ранее леченных и 5/14-35,7% больных с рецидивами. Применение в комплексном лечении КББ позволило достигнуть прекращения бактериовыделения у 27/34-79,4% впервые выявленных (ОШ:3,3, 95% ДИ:1,39–20,45;  $p<0,05$ ), 51/87-58,6% ранее леченных (ОШ:2,1, 95% ДИ:1,21–3,63;  $p<0,05$ ) и 5/10-50,0% больных с рецидивами (ОШ:1,5, 95% ДИ:0,23–9,79;  $p>0,05$ ). Сочетанное применение химиотерапии и оперативного лечения обеспечило прекращение бактериовыделения у 35/37 впервые выявленных больных (94,6%; ОШ: 14,6, 95% ДИ:2,42–87,73;  $p<0,05$ ), у 120/146 ранее леченных (82,2%; ОШ: 6,5, 95% ДИ:3,78–11,23;  $p<0,05$ ) и 10/13 больных с рецидивами (76,9%; ОШ: 3,3, 95% ДИ:0,50–22,14;  $p>0,05$ ). Использование хирургического лечения, как следует из данных диаграммы на рис. 4.6, достоверно повышало эффективность комплексной химиотерапии по показателю прекращения бактериовыделения в группах впервые выявленных и ранее леченных больных ( $p<0,05$ ), при этом у впервые выявленных больных показатель достигал 94,6%. У больных с рецидивами хирургическое лечение, несмотря на положительное отношение шансов, не имело статистического подтверждения ( $p>0,05$ ). Метод клапанной бронхоблокации статистически достоверно демонстрировал прирост эффективности лечения по данному критерию в группах впервые выявленных и ранее леченных больных ( $p<0,05$ ). У больных с рецидивами клапанная бронхоблокация, несмотря на выявленную связь между исходом и использованием метода, не обеспечила их статистической значимости ( $p>0,05$ ).

#### **4.2. Эффективность комплексного лечения больных разных регистрационных групп ШЛУ-ТБ лёгких по критерию заживления деструктивных полостей**

Эффективность лечения по критерию закрытия полостей в результате хирургической операции целесообразно трактовать как «излечение полости хирургическим путём» (ИПХП). В диаграмме на рис. 4.8. показана динамика заживления деструкций у больных ШЛУ-ТБ разных регистрационных групп.

Динамика закрытия полостей распада в легких у наблюдаемых больных представлена в диаграмме на рис. 4.1.7.



**Рисунок 4.1.7** - Закрытие полостей у больных ШЛУ-ТБ в разных РГ

Закрытие полостей деструкции (рис. 4.1.7) к 8 мес. стационарного этапа лечения наблюдалось у 32/45 – 71,1% впервые выявленных, у 111/198 – 56,1% ранее леченных и у 9/18 – 50,0% больных с рецидивами заболевания. Темпы закрытия полостей у впервые выявленных больных были более быстрыми. Разница показателей между впервые выявленными и ранее лечеными больными, а также между впервые выявленными и больными с рецидивами, по данному критерию достоверная ( $p < 0,05$ ). Статистической разницы между показателями ранее леченных и больных с рецидивами по закрытию полостей не получено ( $p > 0,05$ ). Показатель заживление полостей, в отличие от негитивации мокроты, у впервые выявленных больных к 8 мес. химиотерапии имел статистическую разницу в сравнении с аналогичными показателями у ранее леченных и больных с рецидивами заболевания ( $p < 0,05$ ). Более высокая эффективность комплексного лечения по заживлению полостей у впервые

выявленных больных объясняется как относительно более благоприятным характером деструкций, так и большей долей радикальных оперативных вмешательств в этой группе больных.

В диаграмме на рис. 4.1.8 представлены данные по заживлению деструкций в разных регистрационных группах при использовании в составе комплексной химиотерапии различных методов лечения, включая хирургическое.



**Рисунок 4.1.8** - Закрытие полостей у больных ШЛУ-ТБ в разных РГ при различных методах лечения

При использовании химиотерапии заживление деструкций к 4 мес. лечения наступило у 7/27-25,9% впервые выявленных больных, у 13/118-11,0% ранее леченных и 2/14-14,3% больных с рецидивами. Эффективность КББ в закрытии полостей распада имела следующие показатели: у впервые выявленных – 21/34 (61,8%; ОШ:7,3, 95% ДИ:1,35–39,05;  $p < 0,05$ ), у ранее леченных – 37/87 (42,5%; ОШ:8,2, 95% ДИ:3,87–17,36;  $p < 0,05$ ), при рецидивах – 4/10 (40,0%; ОШ:2,0, 95% ДИ:0,24–16,36;  $p > 0,05$ ). Хирургическое лечение обеспечило излечение полостей у 29/37 впервые выявленных больных (78,4%; ОШ:6,04, 95% ДИ:1,18–30,88;  $p < 0,05$ ), у 102/146 ранее леченных (69,9%; ОШ:8,6, 95% ДИ:4,07–18,39;  $p < 0,05$ ) и у 9/13 больных с рецидивами (69,2%; ОШ:3,75, 95% ДИ:0,59–23,94;  $p > 0,05$ ). Таким образом, хирургические методы и клапанная бронхоблокация статистически достоверно повышают

эффективность лечения в группах впервые выявленных и ранее леченных больных ( $p < 0,05$ ).

В табл. 4.1. приводятся данные по срокам проведения оперативного лечения у больных ШЛУ ТБ в разных РГ.

**Таблица 4.1** - Сроки оперативного лечения у больных ШЛУ-ТБ в разных РГ

Регистрационная группа	Сроки проведения операции				Всего оперировано
	2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>Впервые выявленные (n=49)</b>	11	11	7	8	37 (75,5%)
%	30,6%	30,6%	19,4%	19,4%	100,0%
<b>Ранее леченные (n=201)</b>	12	18	63	53	146 (72,6%)
%	8,2%	12,3%	43,2%	36,3%	100,0%
<b>Рецидив (n=21)</b>	1	2	7	3	13 (61,9%)
%	7,7%	15,4%	53,8%	23,1%	100,0%
<b>Всего (n=271)</b>	24	31	77	64	196(72,3%)
%	12,2% ±6,8	15,8% ±6,5	39,3% ±5,5	32,7% ±5,8	100%

Как следует из данных, представленных в табл. 4.1, общая хирургическая активность среди всех наблюдаемых больных составила 72,0%. Максимальная хирургическая активность приходилась на 6 и 8 месяцы лечения, соответственно- 39,3% и 32,7%. Следует отметить, что у 22 из 36 оперированных впервые выявленных больных (61,2%) оперативное лечение было проведено в первые 4 месяца химиотерапии. В группе ранее леченных больных основная доля оперативных вмешательств приходилась на 6–8-й месяцы лечения – 116 из 146 больных (79,5%) ( $p < 0,05$ ). При рецидивах заболевания наибольшая хирургическая активность также приходилась на 6–8-й месяцы химиотерапии – у 10 из 13 больных (76,9%). Таким образом, у впервые выявленных больных оперативное лечение достоверно чаще проводилось в более ранние сроки ( $p < 0,05$ ).

#### **4.3. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ легких при использовании разных базовых комбинаций химиопрепаратов по критерию прекращения бактериовыделения**

В таблице 4.2. представлены показатели прекращения бактериовыделения на стационарном этапе к 8 мес. химиотерапии у больных ШЛУ-ТБ с точки зрения использования различных базовых комбинаций химиопрепаратов.

**Таблица 4.2** - Прекращение бактериовыделения у больных с ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП

Базовые комбинация ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негативацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>1 группа (n=53) Lzd+Fq3</b>						
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Pt	<b>6</b>	0	1	3	<b>5</b>	83,3%
Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	<b>5</b>	1	1	3	<b>3</b>	60,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pt	<b>6</b>	1	1	2	<b>3</b>	50,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pt	<b>8</b>	1	1	3	<b>6</b>	75,0%
E, Z, Cm, Spf, Cs, Lzd	<b>4</b>	0	1	2	<b>3</b>	75,0%
E, Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	<b>4</b>	0	1	2	<b>3</b>	75,0%
E, Z, Am, Lvf, Cs, Lzd	<b>4</b>	0	0	2	<b>3</b>	75,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pas, Pt	<b>5</b>	1	1	3	<b>4</b>	80,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pas	<b>4</b>	0	1	1	<b>3</b>	75,0%
Z, Spf, Lvf, Lzd, Pt, Imp	<b>4</b>	0	1	1	<b>3</b>	75,0%
Spf, Cs, Lzd, Pas, Pt, Imp	<b>2</b>	0	1	1	<b>1</b>	50,0%
Lvf, Lzd, Pas, Pt, Imp	<b>1</b>	0	0	0	<b>0</b>	0,0%
<b>Всего:</b>	<b>53</b>	4	10	23	<b>37</b>	<b>69,8%</b>
<b>2 группа (n=51) Lzd+Mfn</b>						
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pt	<b>5</b>	0	1	3	<b>3</b>	60,0%
E, Z, Am, Mfn, Cs, Lzd	<b>4</b>	0	0	2	<b>3</b>	75,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pt	<b>5</b>	1	0	3	<b>4</b>	80,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas	<b>4</b>	0	1	2	<b>3</b>	75,0%
Z, Cm, Mfn, Lzd, Pas, Pt	<b>5</b>	1	2	2	<b>3</b>	60,0%
E, Z, Am, Mfn, Lzd, Imp	<b>4</b>	0	1	2	<b>3</b>	75,0%
Z, Mfn, Lzd, Pas, Pt, Imp	<b>5</b>	0	1	2	<b>4</b>	80,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Imp	<b>5</b>	1	1	2	<b>3</b>	60,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas	<b>4</b>	0	1	2	<b>3</b>	75,0%
Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas, Imp	<b>5</b>	1	1	3	<b>4</b>	80,0%
Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas, Pt	<b>5</b>	0	1	2	<b>4</b>	80,0%
<b>Всего:</b>	<b>51</b>	4	10	25	<b>37</b>	<b>72,5%</b>

**Продолжение таблицы 4.2 - Прекращение бактериовыделения у больных с ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП**

Базовые комбинация ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негативацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
3 группа (n=58) <b>Fq3+Lzd+Bq</b>						
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq	<b>4</b>	0	1	2	<b>3</b>	75,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pt	<b>3</b>	0	0	1	<b>3</b>	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Imp	<b>1</b>	0	1	0	<b>1</b>	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Imp	<b>4</b>	0	0	1	<b>3</b>	75,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	<b>5</b>	0	1	3	<b>4</b>	80,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pt	<b>2</b>	1	1	1	<b>2</b>	100,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pt	<b>3</b>	0	1	2	<b>2</b>	66,7%
E, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	<b>1</b>	1	1	1	<b>1</b>	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pas	<b>8</b>	1	1	4	<b>5</b>	62,5%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas	<b>8</b>	1	1	3	<b>6</b>	75,0%
Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	<b>1</b>	0	0	1	<b>1</b>	100,0%
E, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	<b>1</b>	1	1	0	<b>1</b>	100,0%
E, Z, Am, Lvf, Lzd, Bq, Pas	<b>2</b>	0	1	2	<b>2</b>	100,0%
E, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Imp	<b>1</b>	0	0	1	<b>1</b>	100,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pas	<b>4</b>	1	1	3	<b>3</b>	75,0%
E, Z, Am, Spf, Lzd, Bq	<b>4</b>	1	1	3	<b>3</b>	75,0%
Am, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	<b>2</b>	0	1	2	<b>2</b>	100,0%
Z, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	<b>2</b>	0	1	1	<b>2</b>	100,0%
Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Imp	<b>2</b>	0	0	2	<b>2</b>	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>58</b>	7	14	33	<b>47</b>	<b>81,0%</b>

**Продолжение таблицы 4.2 - Прекращение бактериовыделения у больных с ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП**

Базовые комбинация ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негативацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>4 группа (n=56) Mfn+Lzd+Bq</b>						
Z, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	3	0	1	2	2	66,7%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq	6	1	2	4	5	83,3%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pt	5	1	2	4	5	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	4	1	1	2	3	75,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq	5	1	2	3	4	80,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pt	3	0	1	2	3	100,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	3	1	1	1	2	66,7%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	5	1	1	4	4	80,0%
E, Z, Cm, Mfn, Lzd, Bq, Imp	2	1	0	1	2	100,0%
Am, Cs, Lzd, Bq, Pas	3	0	1	1	3	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	7	2	2	4	6	85,7%
E, Z, Mfn, Cs, Bq, Lzd	3	0	1	2	3	100,0%
Z, Am, Mfn, Lzd, Bq, Pas	4	0	1	3	3	75,0%
Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	3	0	0	2	3	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>56</b>	9	16	35	<b>48</b>	<b>85,7%</b>
<b>5 группа (n=53) Lzd+Bq</b>						
Z, Cs, Lzd, Bq, Imp	6	0	1	4	4	66,7%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pt	7	1	1	4	6	85,7%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Imp	6	1	1	3	3	50,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq	4	0	1	3	4	100,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pt	5	0	1	3	3	60,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	5	1	1	2	4	80,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Imp	5	1	1	3	4	80,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas	6	1	2	4	5	83,3%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	4	0	1	2	4	100,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas	5		1	2	4	80,0%
<b>Всего:</b>	<b>53</b>	5	11	30	<b>41</b>	<b>77,4%</b>
<b>ВСЕГО</b>	<b>271</b>	<b>29</b>	<b>61</b>	<b>146</b>	<b>210</b>	
<b>%</b>		<b>10,7%</b> ±5,8	<b>22,5%</b> ±5,3	<b>53,9%</b> ±4,1	<b>77,5%</b> ±2,8	

Как следует из приведённых в таб. 4.2 данных, наиболее эффективной терапия была у больных 3 и 4 групп (81,0%, 85,7%), при этом разница показателей между 4 и 1 (85,7%, 69,8%), 4 и 2 (85,7%, 72,5%), 3 и 1 группами (81,0%, 69,8%) имела статистическое подтверждение ( $p < 0,05$ ). В 3 и 4 группах были также более быстрые темпы прекращения бактериовыделения. Общий показатель эффективности лечения больных ШЛУ-ТБ к концу 8 мес химиотерапии по всем группам составил 77,5%, что на фоне аналогичного мирового показателя в 43% является значимым достижением. Вместе с тем, следует учитывать, как отмечалось в главе 4.1, достигнутый показатель является результатом комплексного лечения больных, включая клапанную бронхоблокацию, коллапсотерапию и хирургическое лечение.

Как уже было показано при анализе эффективности лечения больных ШЛУ-ТБ в разных регистрационных группах, показатели эффективности лечения имели статистический приоритет среди впервые выявленных больных. В таб. 4.3 представлены показатели прекращения бактериовыделения по данным метода посева отдельно у впервые выявленных больных в зависимости от используемой базовой комбинации химиопрепаратов.

**Таблица 4.3** - Прекращение бактериовыделения у впервые выявленных больных ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП

Базовые комбинации ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негативацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>1 группа (n=11) Lzd+Fq3</b>						
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Pt	<b>2</b>	0	1	1	2	100,0%
Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	<b>1</b>	1	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pt	<b>1</b>	1	1	2	2	100,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pt	<b>1</b>	0	0	1	1	100,0%
E, Z, Cm, Spf, Cs, Lzd	<b>1</b>	0	0	1	1	100,0%
E, Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	<b>1</b>	0	1	1	1	100,0%
E, Z, Am, Lvf, Cs, Lzd	<b>1</b>	0	0	0	1	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pas, Pt	<b>1</b>	0	0	0	0	0,0%
Z, Spf, Lvf, Lzd, Pt, Imp	<b>2</b>	0	0	0	1	50,0%
<b>Всего:</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>81,8%</b>
<b>%</b>		<b>18,2%</b>	<b>36,4%</b>	<b>63,6%</b>	<b>81,8%</b>	



**Продолжение таблицы 4.3 - Прекращение бактериовыделения у впервые выявленных больных ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП**

Базовые комбинации ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негативацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>2 группа (n=10) Lzd+Mfn</b>						
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pt	1	0	0	0	1	100,0%
E, Z, Am, Mfn, Cs, Lzd	1	0	1	1	1	100,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pt	1	1	0	1	1	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas	1	0	1	2	2	200,0%
Z, Cm, Mfn, Lzd, Pas, Pt	2	1	2	2	2	100,0%
Z, Mfn, Lzd, Pas, Pt, Imp	2	0	0	0	0	0,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Imp	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas	1	0	0	0	0	0,0%
<b>Всего:</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>80,0%</b>
<b>%</b>		<b>20,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>70,0%</b>	<b>80,0%</b>	
<b>3 группа (n=9) Fq3+Lzd+Bq</b>						
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq	2	0	2	2	2	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pt	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pt	1	1	1	1	1	100,0%
E, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas	1	0	0	0	0	0,0%
E, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	1	0	1	1	1	100,0%
E, Z, Am, Spf, Lzd, Bq	1	1	1	1	1	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>88,9%</b>
<b>%</b>		<b>33,3%</b>	<b>66,6%</b>	<b>77,8%</b>	<b>88,9%</b>	
<b>4 группа (n=9) Mfn+Lzd+Bq</b>						
Z, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	0	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq	2	1	2	2	2	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	1	0	0	0	1	100,0%
E, Z, Mfn, Cs, Bq, Lzd	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Am, Mfn, Lzd, Bq, Pas	1	0	0	0	0	0,0%
<b>Всего:</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>88,9%</b>
<b>%</b>		<b>44,4%</b>	<b>66,7%</b>	<b>77,8%</b>	<b>88,9%</b>	
<b>5 группа (n=10) Lzd+Bq</b>						
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pt	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq	1	0	1	1	1	100,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pt	1	0	0	0	1	100,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Imp	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas	2	1	2	2	2	100,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	1	0	0	0	0	0,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas	2	0	0	1	1	50,0%
<b>Всего:</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>80,0%</b>
<b>%</b>		<b>30,0%</b>	<b>50,0%</b>	<b>70,0%</b>	<b>80,0%</b>	
<b>ВСЕГО</b>	<b>49</b>	<b>14</b>	<b>25</b>	<b>35</b>	<b>41</b>	
<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>28,6%</b> ±12,5	<b>51,0%</b> ±10,2	<b>71,4%</b> ±7,6	<b>83,7%</b> ±5,7	

Из представленных в таб. 4.3 данных следует, что общий показатель прекращения бактериовыделения среди впервые выявленных больных к 8 месяцу химиотерапии составил 41/49-83,7%. Статистический анализ показывает, что несмотря на более высокие показатели среди впервые выявленных больных, в лечении которых использовался бедаквилин (3, 4 и 5 группы), достоверная разница между ними отсутствует ( $p>0,05$ ). Таким образом, у впервые выявленных больных ШЛУ-ТБ при использовании всех компонентов комплексного лечения применение бедаквилина не находит статистического подтверждения в разнице показателей эффективности по критерию прекращения бактериовыделения. Данные результаты согласуются с показателями, полученными в главе 4.1. при анализе эффективности лечения больных разных регистрационных групп. Очевидно, это связано с меньшими спектрами дополнительной лекарственной устойчивости возбудителя, объёмами и характером поражения лёгочной ткани. На результативность лечения значительное влияние оказало широкое использование у впервые выявленных больных пневмоперитонеума, эндобронхиального клапана и хирургических методов лечения. Также, существенное влияние на повышение эффективности лечения вносит большая приверженность впервые выявленных больных к лечению.

Таким образом, базовая комбинация химиопрепаратов на основе фторхинолонов и линезолида, с включением других препаратов с сохранённой чувствительностью, а также широкое использование в комплексном лечении пневмоперитонеума, эндобронхиального клапана и хирургического лечения позволяет достигать у впервые выявленных больных даже с ШЛУ спектром возбудителя сопоставимых с бедаквилин-содержащими схемам показателей эффективности лечения по критерию негативации мокроты.

Показатели прекращения бактериовыделения у больных с повторным лечением представлены в таблице 4.4.

**Таблица 4.4 - Прекращение бактериовыделения у ранее леченных больных ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП**

Базовые комбинации ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негитивацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>1 группа (n=38) Lzd+Fq3</b>						
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Pt	3	0	0	1	2	66,7%
Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	4	0	0	1	2	50,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pt	5	0	0	1	3	60,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pt	6	1	2	3	4	66,7%
E, Z, Cm, Spf, Cs, Lzd	2	0	0	1	2	100,0%
E, Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	3	1	2	2	3	100,0%
E, Z, Am, Lvf, Cs, Lzd	2	0	1	2	2	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pas, Pt	4	0	0	1	3	75,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pas	4	0	0	1	2	50,0%
Z, Spf, Lvf, Lzd, Pt, Imp	2	0	0	1	1	50,0%
Spf, Cs, Lzd, Pas, Pt, Imp	2	0	0	1	1	50,0%
Lvf, Lzd, Pas, Pt, Imp	1	0	0	0	0	0,0%
<b>Всего:</b>	<b>38</b>	2	5	15	<b>25</b>	<b>65,8%</b>
<b>%</b>		5,3%	13,2%	39,5%	<b>65,8%</b>	
<b>2 группа (n=37) Lzd+Mfn</b>						
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pt	3	0	0	1	2	66,7%
E, Z, Am, Mfn, Cs, Lzd	3	0	0	1	2	66,7%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pt	3	1	0	1	2	66,7%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas	2	0	0	1	2	100,0%
Z, Cm, Mfn, Lzd, Pas, Pt	3	0	2	2	3	100,0%
E, Z, Am, Mfn, Lzd, Imp	4	0	1	2	3	75,0%
Z, Mfn, Lzd, Pas, Pt, Imp	3	0	1	2	3	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Imp	4	1	1	2	3	75,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas	3	0	0	1	2	66,7%
Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas, Imp	5	0	0	2	2	40,0%
Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas, Pt	4	0	0	1	2	50,0%
<b>Всего:</b>	<b>37</b>	2	5	16	<b>26</b>	<b>70,3%</b>
<b>%</b>		5,4%	13,5%	43,2%	<b>70,3%</b>	
<b>3 группа (n=44) Fq3+Lzd+Bq</b>						
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq	1	0	0	0	1	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pt	2	0	1	1	1	50,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	0	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Imp	4	0	0	1	3	75,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	3	0	0	2	3	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pt	1	1	1	1	2	200,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pt	3	0	1	2	2	66,7%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pas	7	0	1	3	4	57,1%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas	6	1	1	3	4	66,7%
Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	1	0	0	0	1	100,0%
E, Z, Am, Lvf, Lzd, Bq, Pas	2	0	0	1	2	100,0%
E, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pas	4	0	0	2	3	75,0%
E, Z, Am, Spf, Lzd, Bq	3	1	1	2	2	66,7%
Am, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	2	0	0	1	2	100,0%
Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Imp	2	0	0	1	2	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>44</b>	3	7	23	<b>35</b>	<b>79,5%</b>
<b>%</b>		6,8%	15,9%	52,3%	<b>79,5%</b>	

**Продолжение таблицы 4.4** - Прекращение бактериовыделения у ранее леченных больных ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП

Базовые комбинации ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негитивацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>4 группа (n=42) Mfn+Lzd+Bq</b>						
Z, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	2	0	0	1	2	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq	3	0	1	2	3	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pt	5	0	0	2	3	60,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	2	1	1	2	2	100,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq	4	0	0	2	3	75,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pt	3	0	1	2	3	100,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	3	1	1	2	2	66,7%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	3	1	2	3	3	100,0%
E, Z, Cm, Mfn, Lzd, Bq, Imp	2	0	0	1	2	100,0%
Am, Cs, Lzd, Bq, Pas	3	0	1	1	3	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	5	1	2	3	4	80,0%
E, Z, Mfn, Cs, Bq, Lzd	2	0	0	1	2	100,0%
Z, Am, Mfn, Lzd, Bq, Pas	3	0	0	2	2	66,7%
Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	2	0	0	1	2	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>42</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>25</b>	<b>36</b>	<b>85,7%</b>
<b>%</b>		<b>9,5%</b>	<b>21,4%</b>	<b>59,5%</b>	<b>85,7%</b>	
<b>5 группа (n=40) Lzd+Bq</b>						
Z, Cs, Lzd, Bq, Imp	6	0	1	2	4	66,7%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pt	6	0	1	2	4	66,7%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Imp	4	1	1	3	3	75,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq	3	0	1	2	3	100,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pt	4	0	0	2	3	75,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	5	0	1	2	4	80,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Imp	2	1	1	2	2	100,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas	4	0	0	2	3	75,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	3	0	0	2	3	100,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas	3	0	0	2	2	66,7%
<b>Всего:</b>	<b>40</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>21</b>	<b>31</b>	<b>77,5%</b>
<b>%</b>		<b>5,0%</b>	<b>15,0%</b>	<b>52,5%</b>	<b>77,5%</b>	
<b>ВСЕГО</b>	<b>201</b>	<b>13</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>153</b>	
<b>%</b>		<b>6,5%</b> <b>±7,1</b>	<b>15,9%</b> <b>±6,4</b>	<b>49,8%</b> <b>±4,9</b>	<b>76,1%</b> <b>±3,4</b>	

Прекращение бактериовыделения среди всех больных ШЛУ-ТБ с повторным лечением по итогам 8 мес лечения, как следует из таб. 4.4, наблюдалось у 76,1% (153/201 больных). Наибольшая эффективность отмечалась в 4 группе, где показатель составил 36/42-85,7%. При использовании в базовой комбинации левофлоксацина, линезолида и бедаквилина, прекращение бактериовыделения к указанному сроку наступило у 35/44-79,5% больных. Лечение базовыми комбинациями химиопрепаратов без использования бедаквилина у больных с повторным лечением показало

значительно меньшую эффективность. В 1 группе бактериовыделение прекратилось у 25/38 больных (65,8%), во 2 группе – у 26/37 пациентов (70,3%). Включение бедаквилина в базовую комбинацию левофлоксацин+линезолид (3 группа) обеспечило прирост эффективности к 8 мес. лечения по сравнению с 1 группой 13,7% ( $p<0,05$ ). Если бедаквилин включали в комбинацию моксифлоксацин+линезолид, то прирост эффективности составил 15,4%, разница между 4 и 1 группой статистически достоверна ( $p<0,05$ ). Комбинации на основе бедаквилина и линезолида показали эффективность 77,5%, что также имело статистическую достоверность по разнице с показателем 1 группы ( $p<0,05$ ). Разница показателей между 4 и 2 группами также была статистически подтверждена ( $p<0,05$ ).

Результаты прекращения бактериовыделения у больных с рецидивами представлены в таб. 4.5.

**Таблица 4.5** - Прекращение бактериовыделения у больных с рецидивами ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП

Базовые комбинации ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негативацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>1 группа (n=4) Lzd+Fq3</b>						
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Pt	1	0	0	0	1	100,0%
E, Z, Cm, Spf, Cs, Lzd	1	0	0	0	1	100,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pt	1	0	0	0	0	0,0%
E, Z, Am, Lvf, Cs, Lzd	1	0	0	1	1	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>75,0%</b>
		<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>	<b>25,0%</b>	<b>75,0%</b>	
<b>2 группа (n=4) Lzd+Mfn</b>						
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pt	1	0	0	0	0	0,0%
Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas, Pt	1	0	0	0	1	100,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pt	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas	1	0	0	1	1	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>75,0%</b>
		<b>0,0%</b>	<b>25,0%</b>	<b>50,0%</b>	<b>75,0%</b>	
<b>3 группа (n=5) Fq3+Lzd+Bq</b>						
E, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas	1	0	0	1	1	100,0%
Am, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	1	0	0	1	1	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq	1	0	0	0	1	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	1	0	0	0	0	0,0%
<b>Всего:</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>80,0%</b>
		<b>20,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>80,0%</b>	

**Продолжение таблицы 4.5 - Прекращение бактериовыделения у больных с рецидивами ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП**

Базовые комбинации ХП	Кол-во больных	Сроки и количество больных с негативацией мокроты				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>4 группа (n=5) Mfn+Lzd+Bq</b>						
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq	1	0	0	0	0	0,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	1	0	0	0	1	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	0	0	1	1	100,0%
Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	1	1	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	1	0	1	1	1	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>80,0%</b>
		<b>0,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>80,0%</b>	
<b>5 группа (n=3) Lzd+Bq</b>						
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Imp	2	0	0	2	2	100,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	0	1	0	0	0,0%
<b>Всего:</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>66,7%</b>
		<b>0,0%</b>	<b>33,3%</b>	<b>66,7%</b>	<b>66,7%</b>	
<b>ВСЕГО</b>	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>16</b>	
<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>9,5%</b> <b>±29,3</b>	<b>19,0%</b> <b>±22,6</b>	<b>52,4%</b> <b>±15,7</b>	<b>76,2%</b> <b>±10,9</b>	

Малая выборка больных с рецидивами не позволяет делать статистически значимые заключения по этим группам больных. Общая эффективность по критерию прекращения бактериовыделения среди больных с рецидивами составила 76,2% (16/21 больных).

**4.4. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ легких при использовании разных базовых комбинаций химиопрепаратов по критерию заживления деструкций**

Заживление полостей деструкции у больных с ШЛУ возбудителя является наиболее сложной задачей, поскольку возможности консервативного лечения у этой категории больных ограничены, а оперативное лечение не всегда показано. В таб. 4.6 представлены данные по заживлению деструкций у больных ШЛУ-ТБ в зависимости от используемой базовой комбинации химиопрепаратов. Как следует из представленной таблицы, показатели эффективности лечения больных ШЛУ-ТБ лёгких по критерию заживления полостей при использовании режимов лечения с использованием различных

базовых комбинаций химиопрепаратов не имеют статистически подтверждённой разницы ( $p>0,05$ ).

**Таблица 4.6** - Заживление деструкций у больных с ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП

Базовая комбинация ХП	Кол-во больных с CV(+)	Сроки и количество больных с заживлением полостей				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>1 группа (n=53) Lzd+Fq3</b>						
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Pt	6	0	1	2	2	33,3%
Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	5	0	0	1	3	60,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pt	4	0	0	3	3	75,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pt	7	1	1	3	3	42,9%
E, Z, Cm, Spf, Cs, Lzd	4	0	1	1	3	75,0%
E, Z, Am, Spf, Cs, Lzd, Pt	4	0	1	1	2	50,0%
E, Z, Am, Lvf, Cs, Lzd	4	1	1	1	2	50,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Pas, Pt	5	0	0	1	3	60,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Pas	4	0	0	1	2	50,0%
Z, Spf, Lvf, Lzd, Pt, Imp	4	0	1	1	2	50,0%
Spf, Cs, Lzd, Pas, Pt, Imp	2	0	0	1	2	100,0%
Lvf, Lzd, Pas, Pt, Imp	1	0	0	0	1	100,0%
<b>Всего:</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>28</b>	<b>56,0%</b>
<b>2 группа (n=51) Lzd+Mfn</b>						
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pt	5	1	1	2	3	60,0%
E, Z, Am, Mfn, Cs, Lzd	4	0	1	1	2	50,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pt	5	0	1	2	3	60,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas	4	0	1	1	2	50,0%
Z, Cm, Mfn, Lzd, Pas, Pt	5	1	1	1	2	40,0%
E, Z, Am, Mfn, Lzd, Imp	4	0	0	2	3	75,0%
Z, Mfn, Lzd, Pas, Pt, Imp	5	0	1	2	3	60,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Imp	4	0	1	2	2	50,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas	4	0	1	2	3	75,0%
Cm, Mfn, Cs, Lzd, Pas, Imp	5	1	1	2	3	60,0%
Am, Mfn, Cs, Lzd, Pas, Pt	5	0	0	1	2	40,0%
<b>Всего:</b>	<b>50</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>28</b>	<b>56,0%</b>
<b>3 группа (n=58) Fq3+Lzd+Bq</b>						
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq	4	1	1	2	2	50,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pt	3	0	0	2	2	66,7%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	0	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Imp	4	0	0	0	2	50,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	5	0	0	1	3	60,0%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pt	2	0	0	1	1	50,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pt	3	0	1	1	1	33,3%
E, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq	1	0	1	1	1	100,0%
Z, Cm, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pas	7	1	1	2	4	57,1%
Z, Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas	7	0	1	2	4	57,1%
Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	1	0	1	1	1	100,0%
E, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	1	0	1	1	1	100,0%
E, Z, Am, Lvf, Lzd, Bq, Pas	2	1	1	1	2	100,0%
E, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Imp	1	0	0	0	1	100,0%
Z, Am, Lvf, Cs, Lzd, Bq, Pas	4	0	0	1	2	50,0%
E, Z, Am, Spf, Lzd, Bq	4	0	0	1	2	50,0%
Am, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	2	1	1	1	1	50,0%
Z, Spf, Lzd, Bq, Pas, Imp	2	0	0	1	1	50,0%
Cm, Spf, Cs, Lzd, Bq, Imp	2	0	0	1	1	50,0%
<b>Всего:</b>	<b>56</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>21</b>	<b>33</b>	<b>58,9%</b>

**Продолжение таблицы 4.6 - Заживление деструкций у больных с ШЛУ-ТБ лёгких при разных базовых комбинациях ХП**

Базовая комбинация ХП	Кол-во больных с CV(+)	Сроки и количество больных с заживлением полостей				%
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес	
<b>4 группа (n=56) Mfn+Lzd+Bq</b>						
Z, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	3	0	0	1	2	66,7%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq	5	1	1	2	3	60,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pt	5	0	1	2	3	60,0%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	4	1	1	2	2	50,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq	5	0	2	3	3	60,0%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pt	3	0	0	1	2	66,7%
Z, Am, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Imp	3	0	1	1	2	66,7%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	5	1	1	2	3	60,0%
E, Z, Cm, Mfn, Lzd, Bq, Imp	2	0	0	1	1	50,0%
Am, Cs, Lzd, Bq, Pas	3	1	1	2	2	66,7%
Z, Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	6	1	1	3	3	50,0%
E, Z, Mfn, Cs, Bq, Lzd	3	0	1	1	2	66,7%
Z, Am, Mfn, Lzd, Bq, Pas	4	1	1	2	3	75,0%
Cm, Mfn, Cs, Lzd, Bq, Pas	3	0	0	1	2	66,7%
<b>Всего:</b>	<b>54</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>24</b>	<b>33</b>	<b>61,1%</b>
<b>5 группа (n=53) Lzd+Bq</b>						
Z, Cs, Lzd, Bq, Imp	6	1	1	2	4	66,7%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pt	5	0	1	2	3	60,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Imp	6	0	1	3	3	50,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq	4	0	0	1	2	50,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pt	5	1	1	2	3	60,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	5	0	0	1	2	40,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas, Imp	5	0	1	2	3	60,0%
Z, Cm, Cs, Lzd, Bq, Pas	6	0	0	3	4	66,7%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas, Pt	4	0	1	2	3	75,0%
Z, Am, Cs, Lzd, Bq, Pas	5	0	0	1	3	60,0%
<b>Всего:</b>	<b>51</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>30</b>	<b>58,8%</b>
<b>ВСЕГО</b>	<b>261</b>	<b>17</b>	<b>42</b>	<b>98</b>	<b>152</b>	
<b>%</b>	<b>100%</b>	<b>6,5%</b> <b>±6,1</b>	<b>16,1%</b> <b>±5,6</b>	<b>37,5%</b> <b>±4,8</b>	<b>58,2%</b> <b>±4,0</b>	

На показатель заживления полостей, как показали исследования, определяющее влияние оказывают хирургическая активность и выраженность морфофункциональной трансформации лёгочной ткани, ассоциированная с историей химиотерапии больного, а следовательно, с его регистрационной группой.

В таб. 4.7. приводятся результаты комплексного лечения больных ШЛУ-ТБ лёгких в разных регистрационных группах по критерию закрытия полостей при использовании различных комбинаций химиопрепаратов.



**Таблица 4.7 - Заживление полостей деструкции у больных ШЛУ-ТБ при использовании различных базовых комбинаций в разных РГ**

Группы больных	Кол-во больных с CV(+)	Сроки и количество больных с заживлением полостей			
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес
<b>Lvf/Spf + Lzd</b>					
впервые выявл.	9	1	2	4	6
%		11,1%	22,2%	44,4%	66,7%
ранее леченные	38	1	4	11	21
%		2,6%	10,5%	28,9%	55,3%
рецидив	3	0	0	1	1
%		0,0%	0,0%	33,3%	33,3%
<b>Всего</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>28</b>
%		4,0%	12,0%	32,0%	56,0%
<b>Mfx + Lzd</b>					
впервые выявл.	10	2	4	5	7
%		20,0%	40,0%	50,0%	70,0%
ранее леченные	37	1	4	12	20
%		2,7%	10,8%	32,4%	54,1%
рецидив	3	0	1	1	1
%		0,0%	33,3%	33,3%	33,3%
<b>Всего</b>	<b>50</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>28</b>
%		6,0%	18,0%	36,0%	56,0%
<b>Lfx/Sfx + Lzd + Bq</b>					
впервые выявл.	8	2	4	5	6
%		25,0%	50,0%	62,5%	75,0%
ранее леченные	44	2	5	15	24
%		4,5%	11,4%	34,1%	54,5%
рецидив	4	0	1	1	3
%		0,0%	25,0%	25,0%	75,0%
<b>Всего</b>	<b>56</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>21</b>	<b>33</b>
%		7,1%	17,9%	37,5%	58,9%
<b>Mfx + Lzd + Bq</b>					
впервые выявл.	9	3	5	6	7
%		33,3%	55,6%	66,7%	77,8%
ранее леченные	40	2	5	16	24
%		5,0%	12,5%	40,0%	60,0%
рецидив	5	1	1	2	2
%		20,0%	20,0%	40,0%	40,0%
<b>Всего</b>	<b>54</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>24</b>	<b>33</b>
%		11,1%	20,4%	44,4%	61,1%
<b>Lzd + Bq</b>					
впервые выявл.	9	1	3	4	6
%		11,1%	33,3%	44,4%	66,7%
ранее леченные	39	1	3	13	22
%		2,6%	7,7%	33,3%	56,4%
рецидив	3	0	0	2	2
%		0,0%	0,0%	66,7%	66,7%
<b>Всего</b>	<b>51</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>30</b>
%		3,9%	11,8%	37,3%	58,8%

**Продолжение таблицы 4.7 - Заживление полостей деструкции у больных ШЛУ-ТБ при использовании различных базовых комбинаций в разных РГ**

Группы больных ПО ВСЕМ ГРУППАМ	Кол-во больных с CV(+)	Сроки и количество больных с заживлением полостей			
		2 мес	4 мес	6 мес	8 мес
<b>впервые выявл.</b>	45	9	18	24	32
<b>%</b>		<b>20,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>53,3%</b>	<b>71,1%</b>
<b>ранее леченные</b>	198	7	21	67	111
<b>%</b>		<b>3,5%</b>	<b>10,6%</b>	<b>33,8%</b>	<b>56,1%</b>
<b>рецидив</b>	18	1	3	7	9
<b>%</b>		<b>5,6%</b>	<b>16,7%</b>	<b>38,9%</b>	<b>50,0%</b>
<b>ВСЕГО</b>	261	17	42	98	152
<b>%</b>		<b>6,5%±6,1</b>	<b>16,1%±5,6</b>	<b>37,5%±4,8</b>	<b>58,2%±4,0</b>

Результаты, представленные в данной таблице, позволяют провести анализ эффективности применения различных комбинаций химиопрепаратов у больных разных регистрационных групп. Наиболее высокий показатель заживления деструкций, в том числе хирургическим путем, наблюдался при использовании базовой комбинации на основе моксифлоксацина, бедаквилина и линезолида – 7/9-77,8%. Применение базовой комбинации моксифлоксацин, линезолид обеспечило заживление полостей у 7/10-70,0% (ОШ:1,5, 95% ДИ:0,19–11,93;  $p>0,05$ ). Несмотря на более предпочтительное отношение шансов достижения результата при использовании бедаквилина, статистическая достоверность отсутствует. Также не получено статистического подтверждения при сравнении показателей между другими регистрационными группами. На заживление деструкций при ШЛУ-ТБ лёгких, с учётом характера фиброзно-деструктивных изменений лёгочной ткани, значимое влияние оказывают хирургические и коллапсотерапевтические методы лечения, включая клапанную бронхоблокацию.

Таким образом, проведённые исследования показывают, что комплексное использование в лечении больных с ШЛУ-ТБ лёгких совместно с адекватной химиотерапией, искусственным пневмоперитонеумом,

клапанной бронхоблокации и хирургических вмешательств позволяет достигать высоких показателей эффективности лечения. К окончанию 8 месяца лечения общие показатели прекращения бактериовыделения составили 77,5%, у впервые выявленных больных – 83,7%, ранее леченных – 76,1%, при рецидивах – 76,2%. К этому же сроку заживление деструкций наступило у 58,2% больных, в том числе, у 71,1% впервые выявленных, 56,1% - ранее леченных и 50,0% больных с рецидивами заболевания.

#### **4.5. Нежелательные лекарственные реакции при химиотерапии больных ШЛУ-ТБ лёгких разных регистрационных групп**

Известно, что используемые в лечении ШЛУ-ТБ химиопрепараты более токсичны, хуже переносятся больными и требуют более частой отмены в связи с развитием неустраняемых нежелательных реакций в сравнении с препаратами первого ряда. Частота развития нежелательных реакций при туберкулезе колеблется, по данным разных авторов, от 15-20% до 65-80%. Отрицательное влияние нежелательных реакций на эффективность лечения реализуется как в результате отмены химиопрепарата с повышением риска амплификации резистентности, в том числе, и к другим препаратам, так и через негативную психологическую установку больного на отказ от приема химиопрепаратов и снижение приверженности к лечению.

Диагностика нежелательных лекарственных реакций (НЛР) основывалась на выявлении характерных симптомов и изменений лабораторных показателей. Фиксирование НЛР происходило в том случае, если выявлялся хотя бы один клинический симптом или лабораторный показатель, связанный с приёмом препарата. Органоспецифические поражения (вестибулокохлеарные, зрительные нарушения, неврологические проявления и др.) были консультированы узкими специалистами. Мониторинг НЛР проводился в соответствии с алгоритмом предупреждения и купирования побочных реакций, изложенным в Клинических рекомендациях РОФ. В частности, ежемесячно проводились

клинические анализы крови и мочи, определение билирубина, АСТ, АЛТ, уровня креатинина и мочевины, расчет клиренса креатинина, исследование мочевой кислоты, определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови. Ежемесячно проводилась оценка аудиограммы, полей зрения и цветовосприятия. Важнейшим параметром скрининга НЛР являлось проведение ЭКГ с расчетом интервала QTc. По показаниям назначались и другие лабораторные и инструментальные исследования для исключения и предупреждения нежелательных реакций. Степени тяжести НЛР устанавливали, ориентируясь на критерии «СТСАЕ» версия 4 от 2010 года Национального института рака США. Для общей оценки рисков рассчитывали индекс развития НЛР (ИНЛР) на 1 больного, равный дроби, где числитель – количество всех НЛР, зафиксированных в группе, а знаменатель – количество больных в группе.

Общее количество зарегистрированных НЛР составило 560 случаев, в том числе, 106 (18,9%) среди впервые выявленных больных (ИНЛР=2,2), 413 (73,8%) – у ранее леченых пациентов (ИНЛР=2,1) и 41 (7,3%) – у больных с рецидивами (ИНЛР=2,0). Характер наблюдаемых НЛР в регистрационных группах наблюдаемых больных представлен в таблице 4.8.

Как следует из представленных в таблице 4.8 данных, наиболее часто встречались следующие НЛР: эозинофилия 89 чел. (15,9%), тошнота 79 чел. (14,1%), ототоксические проявления 70 чел. (12,5%), суставной синдром 64 чел. (11,4%) и повышение активности печеночных ферментов 56 чел. (10,0%). Значительно реже наблюдались неврологические жалобы – судороги 7 чел. (1,3%), психозы 7 чел. (1,3%), сыпи 23 чел. (4,1%). При удлинении интервала QT на ЭКГ, характерное при использовании бедаквила и фторхинолоновых препаратов, имело место лишь у 10 чел. (1,8%). Следует констатировать, что несмотря на применение у всех больных линезолида, мы не наблюдали ни одного случая миелосупрессии. В целом, характер нежелательных реакций пропорционально соответствовал объёму используемых в лечебных схемах препаратов со свойственными им побочными эффектами. Статистической

разницы в характере НЛР у больных разных регистрационных групп не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 4.8** - Характер НЛР у больных ШЛУ-ТБ разных РГ

Характер НЛР	Впервые выявленные (n=49)		Ранее леченные (n=201)		Рецидив (n=21)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Артралгия	13	12,3%	45	10,9%	6	14,6%	64	11,4%
Эозинофилия	16	15,1%	67	16,2%	6	14,6%	89	15,9%
Повышение мочевой кислоты	5	4,7%	28	6,8%	2	4,9%	35	6,3%
Повышение трансаминаз	11	10,4%	41	9,9%	4	9,8%	56	10,0%
Диарея	7	6,6%	30	7,3%	3	7,3%	40	7,1%
Повышение диастазы	6	5,7%	13	3,1%	1	2,4%	20	3,6%
Тошнота	15	14,2%	57	13,8%	7	17,1%	79	14,1%
Удлинение интервала QT	3	2,8%	7	1,7%	0	0,0%	10	1,8%
Сыпь	5	4,7%	17	4,1%	1	2,4%	23	4,1%
Тревожность, беспокойство	5	4,7%	15	3,6%	3	7,3%	23	4,1%
Полинейропатия	4	3,8%	31	7,5%	2	4,9%	37	6,6%
Ототоксичность	15	14,2%	50	12,1%	5	12,2%	70	12,5%
Судороги	0	0,0%	6	1,5%	1	2,4%	7	1,3%
Психоз	1	0,9%	6	1,5%	0	0,0%	7	1,3%
<b>ВСЕГО</b>	106	100%	413	100%	41	100%	560	100,0%

В соответствии с принятой патогенетической классификацией все НЛР подразделяли на аллергические и токсические. Иногда трудно дифференцировать генез той или иной нежелательной реакции, поэтому в литературе предусмотрено выделение смешанных токсико-аллергических реакций, однако в данной работе НЛР были разделены только на аллергические и токсические в связи с целью учета максимального количества

побочных явлений химиотерапии и повышения профиля безопасности назначаемых режимов. Патогенетические варианты НЛР у больных ШЛУ-ТБ представлены в таб. 4.9.

Как видно из данных, представленных в таб. 4.9, в структуре нежелательных реакций у больных с ШЛУ-ТБ легких с большим перевесом преобладали токсические поражения как в целом – 448 случаев (80%), так и каждой из групп наблюдаемых больных. При этом между группами больных с ШЛУ-ТБ легких различных групп подобранных в зависимости от базовой комбинации химиопрепаратов статистически достоверной разницы по числу случаев НЛР не было выявлены ( $p>0,05$ ).

**Таблица 4.9** - Патогенетические варианты НЛР у больных ШЛУ-ТБ легких разных групп по комбинациям химиопрепаратов

Вариант НЛР	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Группа 5		Общее количество НЛР	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аллергические	21	20,2	17	20,0	29	19,1	27	22,3	18	18,4	112	20 ±3,7
Токсические	83	79,8	68	80,0	123	80,9	94	77,7	80	81,6	448	80 ±1,8
<b>Всего</b>	<b>104</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>	<b>152</b>	<b>100</b>	<b>121</b>	<b>100</b>	<b>98</b>	<b>100</b>	<b>560</b>	<b>100</b>

Степень выраженности НЛР представлена в таб. 4.10.

Как видно из таб. 4.10, преобладали нежелательные лекарственные реакции лёгкой (42,3%) и умеренной (43,8%) степени выраженности как среди всех наблюдаемых больных, так и в группах. Тяжелые НЛР отмечались у 70 больных (12,5%), жизнеугрожающие – у 8 пациентов (1,4%). Как показали исследования, временная отмена химиопрепарата потребовалась у 67 больных (12,0%), полная отмена - у 17 человек (3,0%).

**Таблица 4.10** - Сравнительный анализ степень тяжести НЛР больных ШЛУ-ТБ легких в группах по комбинациям препаратов

Степень выраженности НЛР	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Группа 5		Общее количество НЛР	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Степень 1	45	43,3	36	42,4	61	40,1	54	44,6	41	41,8	237	42,3 ±3,2
Степень 2	42	40,4	37	43,5	66	43,4	51	42,1	49	50,0	245	43,8 ±3,1
Степень 3	15	14,4	11	12,9	22	14,5	14	11,6	8	8,2	70	12,5 ±3,9
Степень 4	2	1,9	1	1,2	3	2	2	1,7	0	0	8	1,4 ±4,4
Всего	104	100	85	100	152	100	121	100	98	100	560	100

Сравнительный анализ степени выраженности НЛР у больных ШЛУ-ТБ легких различных регистрационных групп представлена в таб. 4.11.

**Таблица 4.11** - Выраженность НЛР у больных ШЛУ-ТБ легких различных регистрационных групп

Степень выраженности НЛР	Впервые выявленные		Повторное лечение		Рецидивы		Общее количество НЛР	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	Абс.	%
Степень 1	49	46,2	175	42,4	13	31,7	237	100
Степень 2	38	35,8	185	44,8	22	53,7	245	100
Степень 3	18	17,0	47	11,4	5	12,2	70	100
Степень 4	1	0,9	6	1,5	1	2,4	8	100
Всего	106	100	413	100	41	100	560	100

В целом, как следует из таб. 4.11, статистически значимых отличий между разными категориями больных не отмечается.

Таким образом, проведённый анализ развития НЛР у больных с ШЛУ туберкулёзом при использовании различных комбинаций химиопрепаратов не выявил существенных, статистически значимых отличий между впервые выявленными больными и пациентами с повторным лечением. Также не удалось установить различий в степени выраженности НЛР у больных разных групп и категорий. Таким образом, можно констатировать, что развитие НЛР у больных наблюдаемых групп с разными комбинациями химиопрепаратов не оказало существенного влияния на сравнение показателей эффективности лечения.

Коррекция химиотерапии вплоть до отмены того или иного препарата существенным образом сказывается на эффективности лечения. Значительный клинический интерес представляет анализ влияния нежелательных лекарственных реакций на отмену химиопрепаратов в ходе лечения. Результаты сравнительного анализа представлены в таб. 4.12.

Клиническая тактика в случае нежелательной лекарственной реакции в зависимости от степени её выраженности предполагала следующие действия:

- Коррекцию дозы химиопрепарата в случае токсического эффекта;
- Временную отмену одного химиопрепарата до купирования симптоматики и нормализации лабораторных показателей в ситуациях характерного нежелательного явления для данного препарата;
- Отмену конкретного препарата без дальнейшего его участия в режиме химиотерапии;
- Временную отмену всех химиопрепаратов с дальнейшим возобновлением режима лечения после нормализации клинических и лабораторных критериев.



**Таблица 4.12** - Коррекция химиотерапии на возникшие НЛР у больных ШЛУ-ТБ-легких

Лечебная тактика	Группа 1 (n=53)		Группа 2 (n=51)		Группа 3 (n=58)		Группа 4 (n=56)		Группа 5 (n=53)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Коррекция дозы химиопрепарата	14	13,5	9	10,6	18	11,8	18	14,9	17	17,3	76	13,6 ±3,9
Временная отмена химиопрепарата	19	18,3	19	22,4	22	14,5	20	16,5	16	16,3	96	17,1 ±3,8
Постоянная отмена химиопрепарата	31	29,8	34	40	39	25,7	29	24	27	27,6	160	28,6 ±3,5
Отмена всех химиопрепаратов	7	6,7	6	7,1	10	6,6	8	6,6	5	5,1	36	6,4 ±4,0
Без коррекции	33	31,7	17	20	63	41,4	46	38	33	33,7	192	34,3 ±3,4
Всего	104	100	85	100	152	100	121	100	98	100	560	100

Как следует из данных, представленных в таб. 4.12, чаще приходилось принимать решение о постоянной отмене химиопрепарата – 160 случаев (28,6%). В частности, постоянная отмена химиопрепарата чаще была связана с ототоксическими, гепатотоксическими реакциями, гематологическими отклонениями в показателях. Отмены препаратов (бедаквилин, фторхинолоны), в том числе временные, в связи с удлинением интервала QT наблюдались лишь у 10 больных (1,8%). Случаи временной отмены химиопрепарата имели место у 96 больных (17,1%), у 76 больных (13,6%) с токсическими реакциями потребовалась коррекция дозы препарата.

Для демонстрации эффективности комплексного лечения больных с ШЛУ-ТБ лёгких приводим клинические наблюдения.

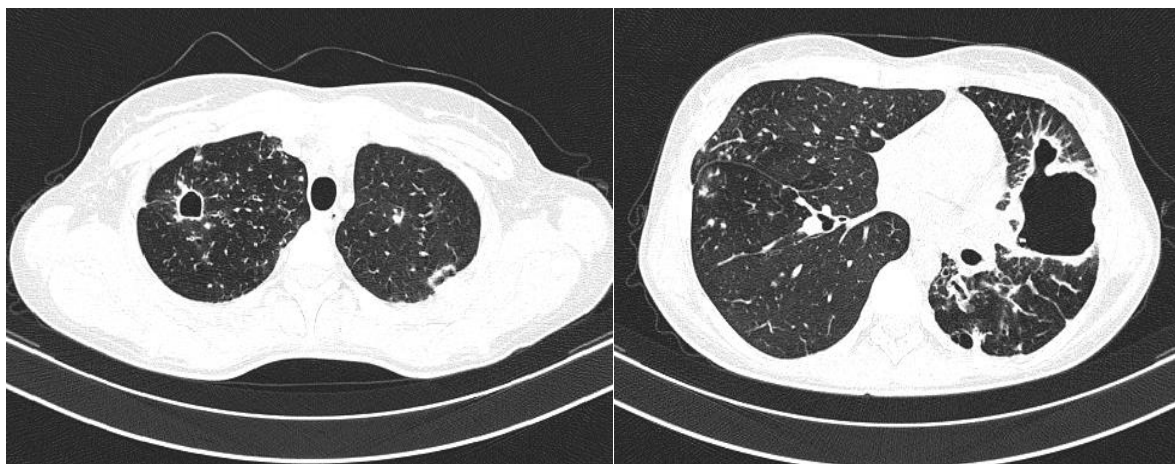
### ***Клиническое наблюдение 1.***

*Больная М., 28 лет, и.б. № 620, инвалид 2 группы. Поступила в клинику ЦНИИТ 30.11.2017г. с направительным диагнозом – Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ(+). ШЛУ (H, R, E, Am, Fq, PAS, Pt).*

*При поступлении состояние тяжелое, жалобы на повышение температуры тела до 39,5°C, слабость, кашель с гнойной мокротой, одышку в покое, за последние 6 мес потеряла в весе 12 кг. Туберкулез выявлен в 2015г., с января по октябрь 2015 года проходила стационарное лечение в ПТД по месту жительства. Проводилась химиотерапию в объеме – Ст, Lvf, Rb, Фтивазид. Была выписана из стационара по собственному желанию. После выписки лечилась нерегулярно. При обследовании в октябре 2017 года выявлена отрицательная динамика процесса. Обратился на консультацию в клинику ФГБНУ ЦНИИТ и была госпитализирована.*

*При поступлении в стационар кожные покровы сухие, чистые, периферические лимфатические узлы не пальпируются, аускультативно в легких дыхание жесткое, с обеих сторон влажные незвучные хрипы. ЧДД 23 в 1 мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 96 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, край ровный, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические оправления в норме. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 15 мм. При исследовании мокроты методом ПЦР от 01.12.17г., обнаружена ДНК МБТ, выявлена ЛУ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. При микроскопическом исследовании мокроты от 01.12.17г. установлены КУМ (4+), спустя 4 недели. получен положительный посев культуры МБТ (3+). Культура МБТ оказалась устойчивой к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду,*

амикацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, протионамиду, ПАСК. По данным КТ ОГК от 30.11.2017г. (рис.4.9) в S1-2 левого легкого полость распада размерами 24x13мм, в S5 левого легкого каверна 54x45мм с толстыми инфильтрированными стенками. В S3 справа каверна 16x12 мм. В нижних отделах легких прослеживаются множественные очаги обсеменения.



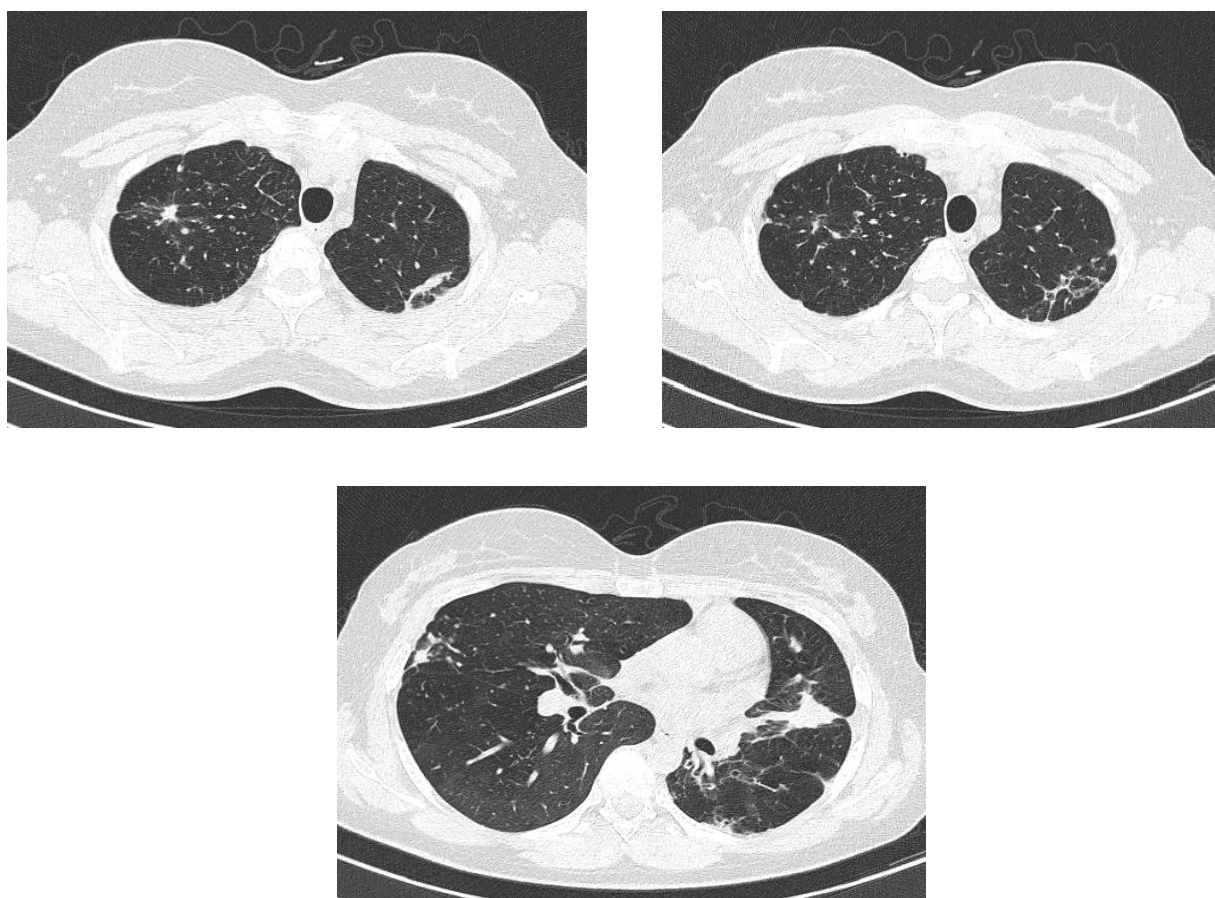
**Рисунок 4.9** - КТ ОГК больной М. при поступлении.

В общем анализе крови: эритроциты –  $4,81 \times 10^{12}$  /л., гемоглобин – 100, лейкоциты –  $17,24 \times 10^9$  /л., палочкоядерные – 7, нейтрофилы – 63, эозинофилы – 5, базофилы – 0, лимфоциты – 13, моноциты – 11, СОЭ – 56. Биохимические показатели функционального состояния печени в пределах нормы. ЭКГ – ритм синусовый. ЧСС- 89 уд. в мин. Нормальное положение ЭОС. ФВД – резкое снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу. При бронхологическом исследовании – дренажный бронхит верхнедолевых бронхов с обеих сторон.

На основании полученных данных выставлен основной диагноз – Фиброзно-кавернозный туберкулёз обоих лёгких в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ (+), ШЛУ (изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид, амикацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, ПАСК). ДН-II по смешанному типу. Дренажный бронхит ВДБ с обеих сторон.

С учётом данных бактериограммы был назначен режим ХТ: Линезолид 0,6/сут, Теризидон 0,5/сут, Бедаквилин по схеме, Капреомицин 0,5/сут, Спарфлоксацин 0,2/сутб, Пиразинамид 1,5/сут. Через 1 месяц больной был наложен лечебный пневмоперитонеум. Переносимость лечения была удовлетворительная. На фоне химиотерапии процесс приобрел обратное развитие – симптомы интоксикации исчезли к концу 4 месяца лечения. Пациентке было предложено оперативное лечение, от которого она отказалась. Через 4 месяца проведена установка ЭК.

При контрольном микроскопическом исследовании мазка мокроты к окончанию 6 месяца интенсивной фазы лечения бактериовыделение прекратилось по методу микроскопии, при посеве культуры МБТ на питательные среды прекращение бактериовыделения было установлено только к 8 месяцу лечения.



**Рисунок 4.10** - КТ ОГК больной М. через 12 мес. комплексной химиотерапии

*При контрольном КТ исследовании в легких через 12 мес. от начала лечения отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия каверн в обоих легких, уменьшение инфильтративных изменений в нижних отделах легких. Пациентка выписана из клиники через 12 месяцев в удовлетворительном состоянии.*

*Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность химиотерапии у больной с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких на фоне ШЛУ возбудителя. Несмотря на не адекватную химиотерапию и плохую приверженность к лечению вначале лечебного процесса, применение современных режимов химиотерапии в сочетании с клапанной бронхоблокацией обеспечило заживление лёгочных деструкций и прекращение бактериовыделения к 12 месяцу лечения.*

### ***Клиническое наблюдение 2.***

*Больной Г., 35 лет, и. б. № 854, поступил в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» 18.06.2018г. с направительным диагнозом: Инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+). ШЛУ (H, E, Z, Et, Ct, Fq, Pas).*

*При поступлении состояние средней степени тяжести, жалобы на повышение температуры тела до 38,5°C, слабость, сухой кашель, одышку при умеренной физической нагрузке.*

*Из анамнеза известно, что в мае 2018 г. появились жалобы, на сухой кашель. Обратился в поликлинику по месту жительства, до этого принимал самостоятельно цефтриаксон, без эффекта. Проведена рентгенография органов грудной клетки – выявлены изменения в левом легком. Пациент самостоятельно обратился на консультацию в клинику ФГБНУ ЦНИИТ, где и был госпитализирован.*

При поступлении в стационар - кожные покровы сухие, чистые, периферические лимфатические узлы не пальпируются, аускультативно в легких дыхание жесткое, немногочисленные крепитации в нижних отделах левого лёгкого. Частота дыхания - 21 в 1 мин, сердечные тоны приглушены, ритмичные, АД 110/65 мм рт. ст., ЧСС – 68 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, край ровный, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические оправления без особенностей. Реакция Манту с 2 ТЕ – папула 12 мм.

При исследовании мокроты методом ПЦР от 21.06.18г., обнаружена ДНК МБТ, выявлена ЛУ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. При микроскопическом исследовании мокроты от 21.06.18г. обнаружены КУМ (3+), спустя 3 недели получен положительный посев культуры МБТ (3+). Культура МБТ оказалась устойчивой к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, капреомицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ПАСК.

На КТ ОГК при поступлении (рис. 4.11) - в нижней доле левого легкого прослеживается полость распада размерами 22x14мм с инфильтрированными стенками. В нижележащих отделах левого легкого участки инфильтрации. В S2, S3 слева группы мелких очагов средней плотности.

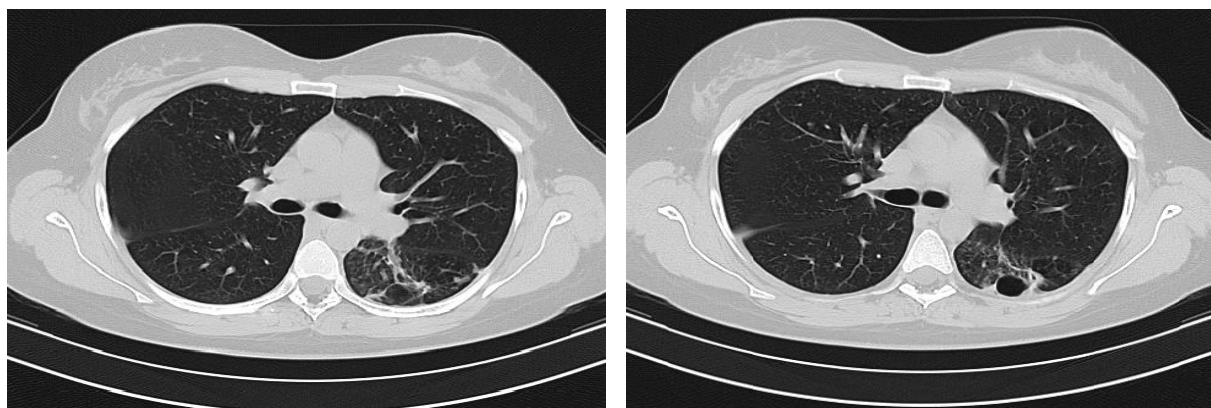


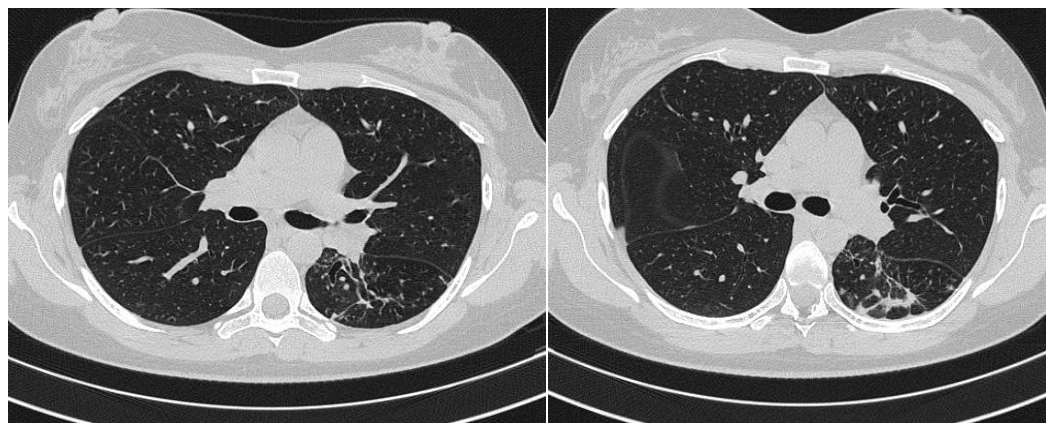
Рисунок 4.11 - КТ ОГК больного Г. при поступлении

*В общем анализе крови: эритроциты –  $4,11 \times 10^{12}$  /л., гемоглобин – 117, лейкоциты –  $9,4 \times 10^9$  /л., палочкоядерные – 6, нейтрофилы – 60, эозинофилы – 1, базофилы – 1, лимфоциты – 27, моноциты – 7, СОЭ – 142. Биохимические показатели функции печени в пределах нормы. ЭКГ – Синусовая тахикардия. ЧСС- 100 уд. в мин. Нормальное положение ЭОС. ФВД: Вентиляционная способность легких в норме. При бронхологическом исследовании установлен локальный бронхит В6 слева.*

*На основании полученных данных выставлен основной диагноз: Инфильтративный туберкулёз нижней доли левого лёгкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), ШЛУ (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, ПАСК).*

*В соответствии с данными бактериограммы пациентке назначен следующий режим химиотерапии – Линезолид 0,6/сут, Циклосерин 0,5/сут, Амикацин 0,75/сут, Левофлоксацин 1,0/сут, Пиразинамид 1,5/сут, Протионамид 0,5/сут. Через 3 недели к химиотерапии был подключен пневмоперитонеум. Переносимость лечения была удовлетворительная. На фоне проводимого лечения через 2 месяца купировались симптомы интоксикации.*

*При контрольном исследовании мокроты методом микроскопии к окончанию 4 месяца интенсивной фазы лечения бактериовыделение прекратилось. Методом посева на жидкие питательные среды прекращение бактериовыделения было установлено к 6 месяцам лечения.*



**Рисунок 4.12** - КТ ОГК больного Г. через 9 мес. комплексной химиотерапии

*При контрольном КТ ОГК через 9 мес. от начала лечения отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия каверны в S6 левого легкого, уменьшение количества и уплотнение очагов в нижней доле левого легкого. Пациент был выписан из клиники через 10 месяцев в удовлетворительном состоянии.*

*Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность излечения больного с ШЛУ-ТБ лёгких с закрытием полости и прекращением бактериовыделения без использования бедаквилина. Факторами, способствующими благоприятному исходу у данного больного с ШЛУ МБТ являются – впервые выявленные изменения, относительно малые морфофункциональные изменения лёгочной ткани, умеренный спектр дополнительной лекарственной устойчивости возбудителя, нижнедолевая локализация изменений с возможностью эффективного применения пневмоперитонеума, хорошая приверженность больного к лечению. Пример показывает, что использование в режимах химиотерапии впервые выявленных больных ШЛУ-ТБ с умеренными полостными изменениями лёгочной ткани 5-6 препаратов с сохранённой к ним чувствительность возбудителя (несмотря на устойчивость у данного больного МБТ к левофлоксацину) в сочетании с пневмоперитонеумом можно достигнуть излечения с закрытием деструкций и негативацией мокроты.*

## **РЕЗЮМЕ**

Эффективное лечение ШЛУ-ТБ лёгких должно носить только комплексный характер с использованием всех имеющихся возможностей, включая хирургическое лечение. В лечении впервые выявленных больных ШЛУ-ТБ хирургия использовалась у 75,5%, ранее леченных – у 72,6%, при рецидивах – у 61,9% больных. Клапанная бронхоблокация применялась у 69,4%, 43,3% и 47,6% больных соответственно.

По результатам исследования, общий показатель прекращения бактериовыделения к 8 месяцу химиотерапии составил 77,5%, в том числе:



среди впервые выявленных - 83,7%, с повторным лечением – 76,1%, у больных с рецидивами – 76,2%. Наибольшая эффективность по прекращению бактериовыделения отмечалась при использовании базовой комбинации на основе моксифлоксацина, линезолида и бедаквилина – 85,7%. Сравнительный ретроспективный анализ применения режимов химиотерапии на основе различных базовых комбинаций химиопрепаратов у впервые выявленных больных в условиях комплексного лечения не выявил статистической разницы при использовании в схемах бедаквилина (85,7% и 81,0%,  $p>0,05$ ). При использовании бедаквилина в режимах химиотерапии ранее леченных больных разница была достоверная (82,5% и 65,3%,  $p<0,05$ ). Прекращение бактериовыделения среди оперированных больных ШЛУ-ТБ достигало показателя 94,4%. Заживление полостей деструкции у всех наблюдаемых больных, включая хирургическим путем, составило 58,2%, в том числе: у впервые выявленных 71,1%, ранее леченных – 55,1, при рецидивах – 61,1%.

Общее количество зарегистрированных НЛР составило 560, в том числе, 106 (18,9%) у впервые выявленных больных (ИНЛР=2,2), 413 (73,8%) – у пациентов с повторным лечением (ИНЛР=2,1) и 41 – у больных с рецидивами (ИНЛР=2,0). Наиболее часто встречались эозинофилия (15,9%), тошнота (14,1%), ототоксические проявления (12,5%), суставной синдром (11,4%) и повышение активности печеночных ферментов (10,0%). Значительно реже наблюдались неврологические жалобы – судороги (1,3%), психозы (1,3%), сыпи (4,1%). при Удлинение интервала QT на ЭКГ, характерное при использовании бедаквилина и фторхинолоновых препаратов, имело место лишь у 10 больных (1,8%). В целом, характер нежелательных реакций пропорционально отвечал на объём используемых в лечебных схемах препаратов со свойственными им побочными эффектами. Статистической разницы в характере НЛР у больных разных групп не наблюдалось ( $p>0,05$ ). Несмотря на применение у всех больных линезолида, не наблюдалось ни одного случая миелосупрессии. В структуре нежелательных реакций у больных с ШЛУ возбудителя с большим перевесом преобладали токсические

поражения – 80%, при этом аналогичная картина наблюдалась во всех группах. Преобладали нежелательные реакции лёгкой (42,3%) и умеренной (43,8%) степени выраженности как среди всех наблюдаемых больных, так и в группах. Тяжелые НЛР отмечались у 70 больных (12,5%), жизнеугрожающие – у 8 пациентов (1,4%). Как показали исследования, значимых отличий между развитием НЛР у впервые выявленных больных и пациентов с повторным лечением не наблюдалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение туберкулёза с ШЛУ возбудителя является наиболее сложной проблемой современной фтизиатрии. На фоне роста доли больных с МЛУ-МБТ, как среди впервые выявленных, так и всех бактериовыделителей, составивших по итогам 2020 года 34,0% и 64,5% соответственно, увеличивается доля ШЛУ-ТБ. По данным Федерального регистра больных туберкулёзом в РФ на конец 2019 года было зарегистрировано 50 254 и 10 008 больных МЛУ и ШЛУ-ТБ соответственно. Установлено, что 48,5% больных ШЛУ-ТБ находятся во II ГДН, что свидетельствует об ограниченных возможностях лечебных мероприятий у этих больных и высоком риске неблагоприятного прогноза заболевания. Также установлено, что доля больных ШЛУ-ТБ в РФ составляет 18,9% от всех зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ и колеблется от 4,4 до 10,2% среди новых случаев МЛУ-ТБ, 7,4-13,3% – при рецидивах МЛУ-ТБ, 18,5-30,8% – у пациентов, повторно начинающих лечение с МЛУ-ТБ. Неэффективная химиотерапия, несвоевременное использование хирургических методов, низкая приверженность больных к лечению является главными факторами повышения инфекционного потенциала и ухудшения эпидемиологической ситуации. Официальные данные показывают, что абациллирование среди всех бактериовыделителей в РФ по итогам 2019 года составило 56,0%, а с МЛУ МБТ – 35,7%. Для сравнения показатель прекращения бактериовыделения среди впервые выявленных бактериовыделителей составляет 68,9%. В 2021 году ВОЗ изменил дефиниции ШЛУ-ТБ, ориентируясь на лекарственную устойчивость возбудителя к наиболее активным современным препаратам. Туберкулёз с ШЛУ-МБТ согласно новому определению отвечает понятию МЛУ-ТБ, или рифампицин-устойчивого ТБ, и, кроме этого, проявляет устойчивость к фторхинолонам, а также бекваквину или линезолиду (либо обоим препаратам). В настоящей работе ШЛУ-МБТ рассматривается в «старой» интерпритации - как одновременная устойчивость возбудителя к

изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и одному из парентеральных аминогликозидов – капреомицину, канамицину или амикацину.

Лечение любого инфекционного заболевания объединяет и учитывает три фундаментальных блока – макроорганизм, микроорганизм и антибактериальный агент. Изучение МБТ всегда было и находится в центре фундаментальной фтизиатрии. Проблема лекарственной устойчивости возбудителя постоянно стимулирует к поиску новых противотуберкулёзных препаратов. Однако, с первым назначением «нового» противотуберкулёзного агента запускается механизм формирования и амплификации лекарственной устойчивости к этому препарату, приводящий в конечном итоге к его неэффективности. Сегодня наблюдается некоторое повышение показателей эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза на фоне внедрения в практику фтизиатрии «новых» химиопрепаратов – бедаквилина и ряда перепрофилированных препаратов – линезолида, фторхинолонов, клофазимина. Некоторые из указанных средств ещё не зарегистрированы в РФ или только внедряются в практику фтизиатрии. Проводятся научные исследования по изучению и оценке эффективности применения у больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ новых комбинаций химиопрепаратов. На этом фоне меньше внимания уделяется изучению особенностей макроорганизма, влияющих на эффективность лечения. Признавая определяющее значение в формировании стратегии химиотерапии спектра лекарственной устойчивости возбудителя, следует также учитывать, что результаты лечения в значительной степени зависят от характера и выраженности тканевых изменений в органе-мишени, генетических и других особенностей организма, влияющих на иммунный ответ и метаболизм химиопрепаратов, приверженности пациента к лечению. Уже сегодня фтизиатры наблюдают рост резистентности к новым химиопрепаратам. В этих условиях важное значение имеет изучение вопросов рационального и более эффективного применения различных комбинаций уже имеющихся противотуберкулёзных средств. Особую актуальность

приобретает оценка эффективности комплексного лечения с использованием коллапс отерапии и хирургического лечения. Концепция применения хирургии на этапе, когда возможности химиотерапии исчерпаны, должна смениться принципиально новым подходом. Показания к хирургическому лечению МЛУ/ШЛУ-ТБ должны формулироваться с учётом спектра устойчивости МБТ, фармакогенетических маркеров организма, характера и динамики процесса, приверженности к лечению на более ранних этапах, до формирования необратимых изменений органа. Известно, что впервые выявленные больные с любым спектром лекарственной устойчивости возбудителя, в отличие от пациентов с повторными курсами лечения после неэффективной химиотерапии, как правило, отличаются меньшим объёмом и характером необратимых морфофункциональных изменений лёгочной ткани, более «благоприятной» структурой спектров ЛУ МБТ, более сохранным потенциалом органов и систем. В литературе практически отсутствуют исследования по оценке эффективности применения различных комбинаций химиопрепаратов у больных с ШЛУ-ТБ лёгких с различным объёмом поражения лёгочной ткани и характером дополнительной устойчивости возбудителя, что характерно для больных разных регистрационных групп.

Исходя из вышеизложенного была сформулирована цель исследования - оптимизация подходов к повышению эффективности комплексного лечения больных ШЛУ туберкулёзом лёгких путем изучения клинико-рентгенологических и бактериологических особенностей течения заболевания и их влияния на показатели лечения больных в разных регистрационных группах. Для достижения цели были решены следующие задачи: изучены клинические особенности течения ШЛУ туберкулёза лёгких у больных разных регистрационных групп; изучена структура спектров и уровень дополнительной лекарственной устойчивости к отдельным химиопрепаратам ШЛУ возбудителя у больных разных регистрационных групп; изучена доля и эффективность применения в комплексном лечении больных разных регистрационных групп ШЛУ-ТБ лёгких пневмоперитонеума, клапанной

бронхоблокации и хирургических методов лечения; изучена эффективность комплексного лечения больных разных регистрационных групп ШЛУ-ТБ лёгких, в том числе с использованием различных базовых комбинаций химиопрепаратов; изучен характер, частота и влияние нежелательных лекарственных реакций у больных ШЛУ-ТБ лёгких на эффективность химиотерапии в разных регистрационных группах.

Для решения поставленных в исследовании задач был обследован 271 ВИЧ-отрицательный больной с ШЛУ туберкулезом лёгких, проходивший лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2012-2020 годах. В исследование включали пациентов от 18 до 65 лет включительно с идентифицированным возбудителем туберкулёза и установленной лекарственной устойчивостью МБТ к рифампицину, изониазиду, фторхинолону и одному из инъекционных аминогликозидов одновременно, что определяло на момент выполнения работы широкую лекарственную устойчивость МБТ. В исследование не включали больных с ВИЧ-инфекцией и опухолевыми заболеваниями, в том числе и в анамнезе. Мужчин было 124 человека (45,8%), женщин – 147 (54,2%). Выделяли следующие регистрационные группы больных: впервые выявленные – 49 (18,1%), ранее леченные – 201 (74,2%) и больные с рецидивами (7,7%). В зависимости от базовой комбинации химиопрепаратов, на основании которой формировался режим химиотерапии, выделяли 5 групп больных. В 1 группе базовой комбинацией являлись фторхинолоны 3 поколения (левофлоксацин, реже спарфлоксацин) и линезолид, во – 2 группе – фторхинолон 4 поколения (моксифлоксацин) и линезолид, в 3 и 4 группах к указанным выше препаратам добавляли бедаквилин, в 5 группе больных фторхинолоны не применялись, а базовыми препаратами являлись линезолид и бедаквилин. Долевые соотношения больных с различными базовыми комбинациями препаратов в разных регистрационных группах были сопоставимы. В режим химиотерапии кроме базовых включали и другие химиопрепараты, к которым была сохранена чувствительность и не было противопоказаний к их применению. Пиразинамид использовали у 244

больных (90,0%), циклосерин – у 228 (84,1%), капреомицин – у 163 (60,1%) больных. Бедаквилин применялся в лечении больных 3, 4 и 5 групп, всего – у 167 больных (61,6%). Реже других препаратов использовали имипенем и этамбутол – у 65 (24,0%) и 35 (12,9%) больных соответственно. Клинические проявления с выраженностью интоксикационного синдрома 1 степени наблюдались у 98 больных (36,2%), 2 степени – у 121 (44,6%) и 3 степени – у 52 больных (19,2%). Бронхопульмональные проявления 1 степени отмечались у 108 больных (39,9%), 2 степени – у 118 (43,5%) и 3 степени – у 45 больных (16,6%).

Изучались спектры лекарственной устойчивости возбудителя и устойчивость к отдельным химиопрепаратам у больных разных регистрационных групп. Всего наблюдалось 22 различных спектра ШЛУ-МБТ. Кратность обследования, мониторинг нежелательных лекарственных явлений проводились в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. В комплексном лечении больных наряду с химиотерапией широко использовали методы коллапсотерапии – пневмоперитонеум и эндобронхиальный клапан. Начиная со 2 месяца химиотерапии больные консультировались фтизиохирургом на предмет оперативного лечения. Пневмоперитонеум использовался в лечении 207 больных (76,4%), установка эндобронхиального клапана проводилась у 131 пациента (48,3%), оперативные вмешательства были выполнены у 195 больных (72,0%). Сочетанная технология пневмоперитонеума с клапанной бронхоблокацией была применена у 127 больных (46,9%), использование эндобронхиального клапана в предоперационной подготовке больных ШЛУ-ТБ проводилось у 120 больных (44,3%).

По формам туберкулёза преобладали больные с фиброзно-кавернозным – 173/271-63,8%, инфильтративным – 42/271-15,5% и диссеминированным туберкулёзом лёгких – 24/271-8,9%. В группе впервые выявленных больных преобладал инфильтративный туберкулёз лёгких – 22 больных (44,9%), при повторном лечении – фиброзно-кавернозный туберкулёз – 169 больных

(84,1%), среди рецидивов – инфильтративный – 9 человек (42,9%). Среди впервые выявленных и больных с рецидивами значительную долю занимал также диссеминированный туберкулёз - 22,4% и 33,3%, соответственно. Среди сопутствующей патологии преобладали: хронический бронхит – 18,4%, хронические вирусные гепатиты – 15,8% и сахарный диабет – 15,1%.

По распространённости преобладали поражения целого лёгкого – 97 больных (35,8%) и двусторонние изменения – 72 человека (26,6%). Среди впервые выявленных больных распространённость изменений была достоверно меньше. У 29 впервые выявленных больных (59,2%) поражения локализовались в пределах 1-2 сегментов ( $p<0,05$ ), а у 14 (28,6%) – занимали не более 2 долей лёгкого. В тоже время, у больных с повторными курсами химиотерапии 81 больной (40,3%) имел поражение целого лёгкого, а у 76 человек (37,8%) в туберкулёзном процессе были заинтересованы оба лёгких ( $p<0,05$ ). При рецидивах чаще наблюдались поражения в объёме 1-2 долей – 9 больных (42,9%).

Деструкции и полостные образования наблюдались у 261 (96,3%) больного. Преобладали множественные полостные образования – 155 больных (59,4%). У 146 пациентов (55,9%) размер полостей находился в диапазоне 2-4 см, более четверти больных (70 человек, 26,8%) имели полостные образования более 4 см. В группе впервые выявленных больных преобладали единичные полостные образования – 33 больных (73,3%) ( $p<0,05$ ), в то время как у больных с повторным лечением доминировали множественные полости – 136 больных (68,7%) ( $p<0,05$ ). Следует отметить статистически значимое преобладание крупных полостей среди пациентов с повторными курсами химиотерапии – полости 2-4 см наблюдались у 124 больных (62,6%), более 4 см – у 56 (28,3%). При этом среди впервые выявленных больных лидирующие позиции занимали деструкции размером 1-2 см – 25 человек (55,6%) ( $p<0,05$ ). В целом, среди всех больных преобладали полости фиброзного характера – 182 пациента (69,7%). Отмечалось статистически достоверное преобладание пневмониогенных каверн у впервые выявленных больных – 23 человека



(51,1%,  $p < 0,05$ ), при этом среди пациентов с повторным лечением статистически достоверно было больше полостей фиброзного характера – 178 больных (89,9%,  $p < 0,05$ ).

Среди всех больных превалировало массивное бактериовыделение – по данным люминесцентной микроскопии у 172 (63,5%), по данным метода посева – у 151 (55,7%) больного. Скудное бактериовыделение в подавляющем большинстве наблюдалось у впервые выявленных больных – по данным люминесцентной микроскопии у 36 человек (73,5%), по данным метода посева – у 31 (63,3%) больного ( $p < 0,05$ ). Массивное бактериовыделение статистически достоверно превалировало среди больных с повторными курсами химиотерапии – по данным люминесцентной микроскопии у 146 человек (72,6%), по данным метода посева – у 142 (70,6%) больных ( $p < 0,05$ ). У больных с рецидивами заболевания значительно чаще наблюдалось массивное бактериовыделение - по данным люминесцентной микроскопии у 13 человек (61,9%), по данным метода посева – у 16 (76,2%) больных. В группе впервые выявленных больных превалировали спектры ЛУ с меньшим количеством дополнительной лекарственной устойчивости. У 43 впервые выявленных больных (87,7%) дополнительная устойчивость имела максимум к трём химиопрепаратам. Более «широкие» спектры ЛУ МБТ наблюдались в группе больных с повторным лечением. Дополнительная устойчивость к 2-3 и 4 препаратам у больных с повторным лечением отмечалась соответственно, у 48 (23,9%), 61 (30,3%) и 53 (26,4%) больных ( $p < 0,05$ ). У больных с рецидивами лидирующие позиции занимал спектр ЛУ, представленный 7 ХП (42,9%). Наибольшее количество спектров среди всех наблюдаемых больных было представлено 6 ХП (25,8%), 7 ХП (29,9%) и 8 ХП (22,1%). Сравнивая структуру спектров ЛУ возбудителей впервые выявленных больных и пациентов с повторным лечением, следует отметить принципиальные статистические отличия по ряду препаратов. В частности, достоверные отличия имеются по уровню устойчивости между впервые выявленными и повторными случаями по этамбутолу (40,8%, 65,7%,  $p < 0,05$ ),

пиразинамиду (38,8%, 74,6%,  $p < 0,05$ ), протионамиду (38,8%, 65,2%,  $p < 0,05$ ), капреомицину (32,7%, 51,7%,  $p < 0,05$ ), циклосерину (10,2%, 23,9%,  $p < 0,05$ ), ПАСК (38,8%, 54,2%,  $p < 0,05$ ). Таким образом, потенциальные возможности формирования адекватной комбинации химиопрепаратов у впервые выявленных больных с ШЛУ-ТБ достоверно выше в сравнении с ранее леченными больными (ОШ: 33,3 95% ДИ: 13,41 – 82,66,  $p < 0,05$ ). При формировании адекватного 4-5 компонентного режима химиотерапии у ранее леченных больных требуется использование бедаквилина, линезолида, циклосерина, моксифлоксацина.

Показатели эффективности комплексной химиотерапии к окончанию 8 мес. лечения по критерию прекращения бактериовыделения составили: у впервые выявленных больных - 41/49 – 83,7%, у ранее леченных – 153/201 – 76,1% и у больных с рецидивами 16/31 – 76,2%. Общий показатель негитивации мокроты у всех наблюдаемых больных ШЛУ-ТБ к 8 мес. комплексной химиотерапии составил 210/271 – 77,5%. Несмотря на то, что показатель прекращения бактериовыделения к 8 мес. комплексной химиотерапии был выше в группе впервые выявленных больных, статистической разницы показателей разных групп не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Также следует отметить, что темпы прироста показателя негитивации мокроты к 2, 4 и 6 мес. лечения были достоверно выше в группе впервые выявленных больных. На показатель прекращения бактериовыделения существенное влияние оказало широкое использование в комплексном лечении хирургических методов и коллапсотерапии.

Проведен анализ эффективности применения отдельных методов комплексного лечения. Установлено, что сочетанное применение химиотерапии и оперативного лечения обеспечило негитивацию мокроты к 8 мес. у 34/36 впервые выявленных больных (94,4%; ОШ: 14,6, 95% ДИ: 2,42–87,73;  $p < 0,05$ ), у 120/146 ранее леченных (82,2%; ОШ: 6,5, 95% ДИ: 3,78–11,23;  $p < 0,05$ ) и 10/13 больных с рецидивами (76,9%; ОШ: 3,3, 95% ДИ: 0,50–22,14;

$p > 0,05$ ). Применение в комплексном лечении КББ обеспечило достижение прекращения бактериовыделения у 28/34 впервые выявленных (82,4%; ОШ:5,3, 95% ДИ:1,39–20,45;  $p < 0,05$ ), 52/87 ранее леченных (59,8%; ОШ:2,1, 95% ДИ:1,21–3,63;  $p < 0,05$ ) и 6/10 больных с рецидивами (60,0%; ОШ:1,5, 95% ДИ:0,23–9,79;  $p > 0,05$ ). Таким образом, использование хирургического лечения и клапанной бронхоблокации достоверно повышало эффективность лечения впервые выявленных и ранее леченных больных ( $p < 0,05$ ).

В исследовании не установлено статистической разницы показателей прекращения бактериовыделения в группе впервые выявленных больных в зависимости от использования в режимах лечения бедаквилина. При использовании в лечении 28 впервые выявленных больных бедаквилина к окончанию 8-го месяца негативация мокроты наступила у 24 пациентов (85,7%). Эффективность химиотерапии по данному критерию без бедаквилина наблюдалась у 17 из 21 больного (81,0%) (ОШ:1,41, 95% ДИ: 0,31 – 6,45;  $p > 0,05$ ). Полученные результаты показывают, что несмотря на большую вероятность события у получающих препарат бедаквилин, разница показателей прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных получающих (85,7%) и не получающих бедаквилин (81,0%) не находит статистического подтверждения ( $p > 0,05$ ). Способствующими данному результату факторами могли быть более короткие спектры дополнительной лекарственной устойчивости и менее выраженные рентгеноморфологические изменения лёгочной ткани у впервые выявленных больных.

Иная ситуация складывается у больных с повторным лечением. Применение бедаквилина в этой группе обеспечило прекращение бактериовыделения у 104 из 126 больных (82,5%), без данного препарата – только у 49 из 75 больных (65,3%) (ОШ: 2,12, 95% ДИ:1,29 – 4,89,  $p < 0,05$ ). Таким образом, у ранее леченных больных использование бедаквилина обеспечило статистически значимый прирост показателя эффективности ( $p < 0,05$ ).

Заживление полостей деструкции у больных с ШЛУ возбудителя является наиболее сложной задачей фтизиатрии. Решающую роль здесь имеет хирургическое лечение, при этом функционально-анатомические возможности проведения оперативного вмешательства у больных с ШЛУ-ТБ лёгких часто ограничены. Очевидно, что менее выраженные проявления патологической трансформации лёгочной ткани у впервые выявленных больных способствует достижению более высоких показателей по критерию закрытия полостей у этой категории больных. Общий показатель заживления деструкций к 8 мес. комплексной химиотерапии у всех наблюдаемых больных составил 152/261 - 58,2%. Максимальный показатель по данному критерию был достигнут у впервые выявленных больных – 32/45- 71,1%. У ранее леченных и больных с рецидивами заживление деструкций составило – 111/198-56,1% и 9/18-50,0% соответственно. Разница показателей по заживлению деструкций между впервые выявленными и ранее леченными, а также впервые выявленными и больными с рецидивами имеет статистическую значимость ( $p < 0,05$ ). Заживление деструкций хирургическим путем наступило у 28 из 36 впервые выявленных оперированных больных (77,8%; ОШ:7,0, 95% ДИ:1,42–34,43;  $p < 0,05$ ), у 102 из 146 ранее леченных (69,9%; ОШ:8,6, 95% ДИ:4,07–18,39;  $p < 0,05$ ) и у 8 из 12 оперированных больных с рецидивами (63,2%; ОШ:4,0, 95% ДИ:0,50–31,98;  $p > 0,05$ ). Использование КББ способствовало закрытию полостей у 21 из 34 впервые выявленных больных (61,8%; ОШ:7,3, 95% ДИ:1,35–39,05;  $p < 0,05$ ), у 39 из 87 ранее леченных (44,8%; ОШ:8,2, 95% ДИ:3,87–17,36;  $p < 0,05$ ), и у 5 из 10 больных с рецидивами (50,0%; ОШ:2,0, 95% ДИ:0,24–16,36;  $p > 0,05$ ). Таким образом, установлено, что хирургические методы и клапанная бронхоблокация статистически достоверно повышают эффективность лечения по заживлению деструкций в группах впервые выявленных и ранее леченных больных ( $p < 0,05$ ).

Среди всех наблюдаемых больных оперативные вмешательства проведены у 195 больных (72,0%), в том числе у 36/49-73,5% впервые выявленных, у 146/201-72,6% ранее леченных и у 13/21-61,9% больных с рецидивами. Основная доля хирургической активности приходилась на 6 и 8 месяцы лечения, соответственно – 39,5% и 32,3%. Как показали наблюдения, в группе впервые выявленных больных оперативные вмешательства проводились на более ранних стадиях. В частности, у 22 из 36 оперированных впервые выявленных больных (61,2%) операции были проведены в первые 4 месяца химиотерапии. У ранее леченных больных основная доля оперативных вмешательств приходилась на 6–8-й месяцы лечения – 116 из 146 больных (79,5%) ( $p < 0,05$ ). При рецидивах заболевания наибольшая хирургическая активность также приходилась на 6–8-й месяцы химиотерапии – у 10 из 13 больных (76,9%).

Как показали исследования, показатели эффективности лечения больных ШЛУ-ТБ лёгких по критерию заживления полостей при использовании режимов лечения с использованием различных базовых комбинаций химиопрепаратов не имели статистически значимой разницы – 56,0%, 56,0%, 58,9%, 61,1%, 58,8% ( $p > 0,05$ ). Определяющее влияние здесь имела хирургическая активность и выраженность морфофункциональной трансформации лёгочной ткани, ассоциированная с историей химиотерапии больного, а следовательно, с его регистрационной группой.

Заживление полостей деструкции, в том числе хирургическим путем, у впервые выявленных больных 1 и 2 групп без использования бедаквилина составило к 8 месяцу лечения по 56,0% в каждой. Показатели заживления полостей у больных 3, 4 и 5 групп, где использовались комбинации с бедаквилином, составили 58,9%, 61,6% и 58,8% соответственно. Статистическая разница между показателями отсутствует ( $p > 0,05$ ). Достижению указанных выше показателей эффективности у впервые выявленных больных способствовало широкое использование в комплексе лечения коллапсотерапии и хирургических методов лечения. В частности,

пневмоперитонеум использовался у 87,8% больных, у 69,4% применялся эндобронхиальный клапан, 75,5% впервые выявленных больных были прооперированы. Клапанная бронхоблокация использовалась у 55,1% больных в предоперационной подготовке.

Среди ранее леченных больных использование различных базовых комбинаций показало, что в 1 и 2 группах (без бедаквилина) эффективность по данному критерию достигнута в обоих случаях у 56,0% больных. При включении в режим лечения больных 3-й, 4-й и 5-й групп бедаквилина показатели заживления деструкций составили – 58,9%, 61,1% и 58,8% соответственно. Статистической разницы между показателями не установлено ( $p>0,05$ ). Из 198 больных с повторным лечением закрытие полостей было достигнуто у 111 человек (56,1%), при этом разница показателей между группами также не имела статистического подтверждения ( $p>0,05$ ). Установлено, что хирургическая коррекция полостей в результате оперативного вмешательства достигнута у 98 больных с повторной химиотерапией (89,9%). Еще у 11 больных (10,1%) заживление деструкций достигнуто в результате комбинированного применения эндобронхиального лазера и пневмоперитонеума. Анализ закрытия полостей у больных с рецидивами ввиду малой выборки не представляет статистического интереса.

Таким образом, статистически значимое превосходство комбинаций с использованием бедаквилина наблюдалось по критерию прекращения бактериовыделения у больных с повторными курсами химиотерапии. Среди впервые выявленных больных статистической разницы по показателю прекращения бактериовыделения не отмечалось. По критерию закрытия полостей разница показателей между группами не имела статистического подтверждения что связано с широким применением хирургических методов лечения и коллапсотерапии, включая эндобронхиальный клапан.

Общее количество зарегистрированных нежелательных лекарственных явлений составило 560, в том числе, 106 (18,9%) среди впервые выявленных больных, 413 (73,8%) – у пациентов с повторным лечением и 41 (7,3%) – у

больных с рецидивами. Наиболее часто наблюдались эозинофилия (15,9%), тошнота (14,1%), ототоксические проявления (12,5%), суставной синдром (11,4%) и повышение активности печеночных ферментов (10,0%). Значительно реже встречались неврологические жалобы – судороги (1,3%), психозы (1,3%), сыпи (4,1%). Удлинение интервала QT на ЭКГ, характерное при использовании бедаквилина и фторхинолоновых препаратов, имело место лишь у 10 больных (1,8%). В плане коррекции нежелательных реакций чаще проводилась отмена химиопрепарата – 160 случаев (28,6%). Случаи временной отмены химиопрепарата имели место у 96 больных (17,1%), у 76 больных (13,6%) с токсическими реакциями потребовалась коррекция дозы препарата. Преобладали токсические поражения как в целом – 448 случаев (80%), так и каждой из регистрационных групп наблюдаемых больных. При этом между группами больных с ШЛУ-ТБ легких различных групп подобранных в зависимости от базовой комбинации химиопрепаратов статистически достоверной разницы по числу случаев НЛР не было выявлено ( $p > 0,05$ ). отмена химиопрепарата потребовалась у 67 больных (12,0%), полная отмена - у 17 человек (3,0%). По тяжести проявления преобладали нежелательные лекарственные реакции лёгкой (42,3%) и умеренной (43,8%) степени выраженности. Тяжелые НЛР отмечались у 70 больных (12,5%), жизнеугрожающие – у 8 пациентов (1,4%). Как показали исследования, временная отмена химиопрепарата потребовалась у 67 больных (12,0%), полная отмена - у 17 человек (3,0%). Проведенный анализ характера НЛР у больных разных регистрационных групп не установил статистической разницы между группами ( $p > 0,05$ ). Также не удалось установить различий в степени выраженности НЛР у больных разных регистрационных групп.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-рентгенологические особенности течения туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у впервые выявленных больных характеризуются преобладанием инфильтративной формы (44,9%), наличием деструкций размером не более 2 см (55,6%) и скудного бактериовыделения (63,3%); у ранее леченных - фиброзно-кавернозной формы (84,1%), деструкций размером более 2 см (90,9%) и массивным бактериовыделением (70,6%); при рецидивах заболевания - инфильтративной формы (42,9%), деструкций 2-4 см (55,6%) и массивным бактериовыделением (76,2%).

2. У впервые выявленных больных ШЛУ туберкулёзом лёгких дополнительные спектры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза выявляются не более чем к 3-м противотуберкулезным препаратам (89,8%), в том числе к пиразинамиду (38,8%), протионамиду (38,8%), циклосерину (8,1%); у ранее леченных – к 3 и более препаратам (73,2%), в том числе к пиразинамиду (75,1%), циклосерину (33,5%), бедаквилину (5,5%), линезолиду (4,0%); при рецидивах – к 3-м и более химиопрепаратам (61,9%), в том числе чаще к пиразинамиду (61,9%), циклосерину (24,0%), бедаквилину и линезолиду по 4,8 %.

3. У впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя частота применения в составе комплексного лечения пневмоперитонеума составила 87,8%, клапанной бронхоблокации – 69,4%, оперативного лечения – 75,5%; у ранее леченных больных – 75,1%, 43,3%, 72,6% соответственно; при рецидивах заболевания – 61,9%, 47,6%, 61,9% соответственно. У больных впервые выявленным туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя оперативное лечение чаще применялось через 2-4 месяца лечения (61,2%), у ранее леченных больных – чаще через 6-8 месяцев лечения (79,5%), у больных с рецидивами заболевания – чаще через 6-8 месяцев лечения (76,9%).



4. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным ШЛУ туберкулезом легких с применением режимов химиотерапии, включающих одновременно линезолид, бедаквилин и фторхинолоны, к 4 месяцам терапии была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, получавшими режимы химиотерапии без бедаквилина (соответственно 66,7% и 36,4%; 40,0%;  $p < 0,05$ ).

5. Эффективность комплексного лечения ранее леченных больных при одновременном применении линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина позволяет добиться наиболее высоких результатов по прекращению бактериовыделения к 8-ми месяцам лечения по сравнению с другими режимами (соответственно 85,7% и 65,8%; 70,3%;  $p < 0,05$ ). При рецидивах заболевания эффективность данного режима составляет 80,0% по сравнению с другими режимами, не содержащими бедаквилин – 75,0 и 75,5% соответственно.

6. Эффективность комплексной химиотерапии, включая оперативное лечение и клапанную бронхоблокацию, к окончанию интенсивной фазы составила: по абацилированию у впервые выявленных больных – 83,7%, ранее леченных – 76,2%, при рецидивах заболевания – 76,1%; по ликвидации полостей – у 71,1%, 56,1% ( $p < 0,05$ ) и 50,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

7. Количество нежелательных лекарственных реакций в группах с применением бедаквилина на одного больного составила 2,2 нежелательных реакции, в группах без применения бедаквилина – 1,8. При этом в обеих группах чаще наблюдались побочные реакции 1 и 2 степени (у больных с применением бедаквилина – 84,7%, без применения бедаквилина – 87,2%;  $p > 0,05$ ).

8. Разработанный алгоритм индивидуализации химиотерапии позволил повысить эффективность комплексного лечения впервые выявленных и ранее леченных больных, а также пациентов с рецидивами заболевания с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

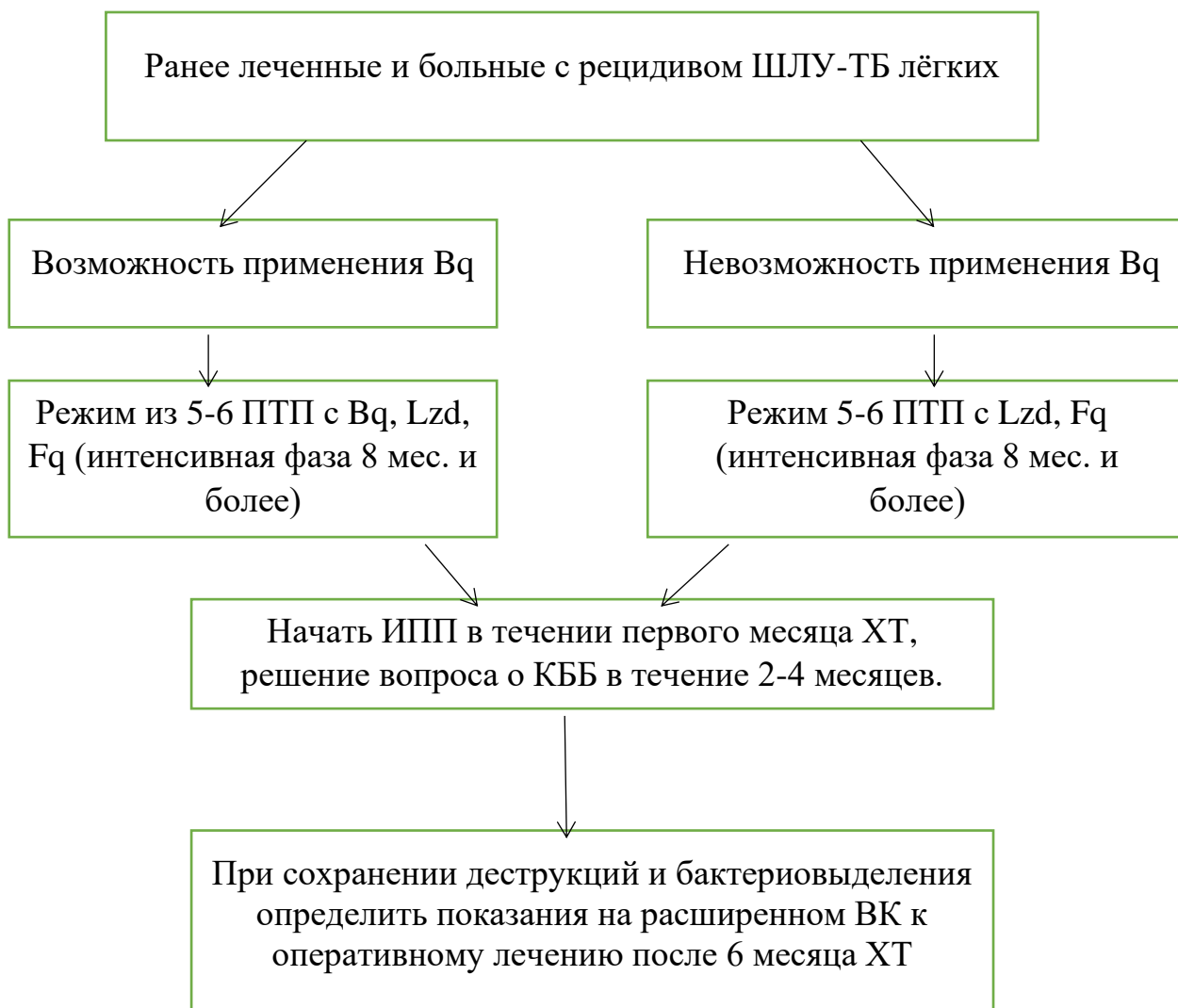
## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больных впервые выявленным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при возможности включения бедаквилаина, линезолида и моксифлоксацина в режим химиотерапии можно рассматривать как потенциальный контингент для применения укороченных режимов химиотерапии.
2. Больным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с целью повышения эффективности комплексного лечения рекомендуется широкое применение искусственного пневмоперитонеума начиная с 1 месяца химиотерапии.
3. Больным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с целью укорочение предоперационной подготовки рекомендуется применение клапанной бронхоблокации, начиная со 2-го месяца химиотерапии.
4. Больным впервые выявленным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя со 2-го месяца, а ранее леченным и при рецидивах заболевания с 6-8 месяца химиотерапии рекомендуется проведение консультации торакального хирурга для решения вопроса о необходимости оперативного лечения.

### Алгоритм 1 - Алгоритм ведения впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с ШЛУ-МБТ



## Алгоритм 2 - Алгоритм ведения ранее леченных и больных с рецидивом ШЛУ-ТБ лёгких



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Абдуллаев, Р.Ю.** Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова, Е. С. Чумакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 7. – С. 21-27.
2. **Абдуллаев, Р.Ю.** Мониторинг частоты гепатотоксических реакций в процессе лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких с исходными нарушениями функции печени / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, Е.С. Чумакова // Инфекционные болезни - 2016. - Т. 14, Прил.1. - С. 2-5.
3. **Авербах, М.М.** Гепатотоксические реакции у больных туберкулезом на основные противотуберкулезные химиопрепараты. Состояние проблемы / М. М. Авербах // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 2. – С. 22-29.
4. **Баласанянц, Г.С.** Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 49-54.
5. **Баласанянц, Г.С.** Принципы формирования и классификация побочных реакций на противотуберкулезную терапию / Г. С. Баласанянц // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 89-90.
6. **Барканова, О.Н.** Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О.Н. Барканова, С.Г. Гагарина, А.А. Калуженина, Н.Л. Попкова // Заметки ученого. – 2015. – № 6-1. – С. 19-21.
7. **Батыршина, Я.Р.** Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных

исходов / Я.Р. Батыршина, В.А. Краснов, Т.И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 28-34.

8. **Борисов, С.Е.** Новый противотуберкулезный препарат — бедаквилин / Борисов С.Е., Иванова Д.А. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 44-51.

9. **Борисов, С.Е.** Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.

10. **Борисов, С.Е.** Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты / С.Е. Борисов, А.В. Филиппов, Д.А. Иванова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97 (5). – С. 28-42.

11. **Борисов, С.Е.** Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат sq109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.Е. Борисов, Е.М. Богородская, Г.В. Волченков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 6-18.

12. **Васильева, И.А.** Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-16.

13. **Васильева, И.А.** Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-18.

14. **Васильева, И.А.** Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И.А. Васильева, Т.Р. Багдасарян, Г.С. Баласанянц [и др.] // – М.: РОФ, 2015. – 86 с.
15. **Васильева, И.А.** Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, А.В. Рудакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 7-16.
16. **Голубчиков, П.Н.** Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты / П. Н. Голубчиков, Е. А. Крук, С. П. Мишустин, Т. И. Петренко, Д. А. Кудлай // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 38-45.
17. **Гуревич, Г.Л.** Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий / Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, Я.И. Исайкина // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2018. – № 1. – С. 40-54.
18. **Ершова, Е.С.** Эпидемическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулеза Ханты-Мансийском автономном округе / Е.С. Ершова, М.В. Павлова, А.В. Владимиров, Е.А. Ревякин // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 5-11.
19. **Зеллвегер, Ж.П.** Современные возможности лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий / Ж.П. Зеллвегер // Bulletin of the International Scientific Surgical Association. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 5-12.

20. **Иванова, Д.А.** Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г / Д.А. Иванова, С. Е. Борисов, О. В. Родина, А.В. [и др.] // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 1. - С. 5-15.
21. **Иванова, Д.А.** Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 2. - С. 47-54.
22. **Кильдюшева, Е.И.** Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Е.И. Кильдюшева, Е.А. Егоров, С.Н. Скорняков [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 18. – С. 1288-1295.
23. **Колесникова, Л.П.** Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Л.П. Колесникова, Е.С. Ляпина, С.В. Витрив [и др.] // Научный альманах. – 2016. – № 9-2 (23). – С. 83-86.
24. **Комиссарова, О.Г.** ВИЧ-ассоциированный туберкулез: Особенности течения и эффективность лечения (обзор литературы) / О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, Л.Н. Герасимов [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 8 (163). - С. 41-46.
25. **Комиссарова, О.Г.** Клинические проявления и эффективность лечения туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом / О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, С.В. Алешина [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2018. - Т. 24, № 5. - С. 254-257.
26. **Комиссарова, О.Г.** Особенности течения процесса и эффективность лечения у больных лекарственно устойчивым туберкулёзом лёгких при различной интенсивности синдрома системного воспаления / О.Г. Комиссарова // Туберкулез и болезни легких. - 2016. - № 9. - С. 32.



27. **Комиссарова, О.Г.** Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом / О.Г. Комиссарова, Р.Ю. Абдуллаев, С.В. Алешина [и др.] // Consilium Medicum. - 2018. - Т. 20, № 4. - С. 29-32.
28. **Комиссарова, О.Г.** Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя при раннем определении лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину / О.Г. Комиссарова, Е.С. Чумакова, Р.Ю. Абдуллаев [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 8 (163). - С.47-52.
29. **Кузьмина, Н.В.** Клинические характеристики пациентов с диссеминированным туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью, проживающих в северных регионах / Н.В. Кузьмина, Н.В. Нелидова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 56-57.
30. **Кузьмина, Н.В.** Течение и эффективность лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова, Ю. А. Шкарпеткин [и др.] // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 27 октября 2020 года. – Сургут: Сургутский государственный университет, 2020. – С. 82-88.
31. **Марьяндышев, А.О.** Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях / А.О. Марьяндышев, А.И. Кулижская, Е.С. Химова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2019. - № 97(7). - С.5-10.
32. **Мишин, В.Ю.** Клинические проявления и течение впервые выявленного туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, по материалам динамического четырехлетнего проспективного когортного диспансерного наблюдения / В. Ю.

Мишин, А. В. Мишина, М. В. Левченко [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2018. – № 1. – С. 52-63.

33. **Мишин, В. Ю.** Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – Москва: Компьютербург, 2004. – 207 с. – ISBN 5-93463-007-5.

34. **Можокина, Г. Н.** Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом / Г. Н. Можокина, А. Г. Самойлова, И. А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 10. – С. 58-63.

35. **Нечаева, О.Б.** Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 12. – С. 7-19.

36. **Нечаева, О.Б.** Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - Т. 95, № 8. - С.15-24.

37. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области / Л.Ю. Тихонова, В.В. Соколова, И.А. Тарасюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 45-50.

38. **Островский, В.К.** Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойнодеструктивных заболеваний разных локализаций / В. К. Островский, А. В. Мащенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 6. – С. 25-29.

39. **Павлова, М.В.** Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / М.В. Павлова, Т.И. Виноградова, Н.В.

Заболотных [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2020. - Т. 18, № 2. - С. 115-121.

40. **Пасечник, О.А.** Подходы к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией в современных условиях / О.А. Пасечник, В.Л. Стасенко // Медицинский альманах. - 2019. - № 1. - С. 28-32.

41. **Пасечник, О.А.** Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: Основные тенденции и характеристики / О.А. Пасечник, А.А. Зимогляд, И.В. Ярусова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2018. - № 4 (74). - С. 95-100.

42. **Рейхтман, Т.В.** Пути повышения эффективности лекарственной помощи при лечении туберкулеза / Т.В. Рейхтман, Л.В. Мошкова, Б.Д. Рейхтман [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 21-26.

43. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2018–2019гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, А.В. Гордина, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В.Дергачёв, С.Б. Пономарёв, В.С. Бурыхин. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 99 с.

44. **Родина, О.В.** Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания / О.В. Родина, С.Е. Борисов, Д.А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2020. - № 2. - С.44-54.

45. **Самойлова, А.Г.** Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования: специальность 14.01.00 "Клиническая медицина": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Самойлова Анастасия Геннадьевна. – Москва, 2017. – 245 с.

46. **Сороковиков, И.В.** Фармакоэкономическое исследование применения режимов химиотерапии у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / И.В. Сороковиков, Р.И. Ягудина // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 94.
47. **Стерликов, С.А.** Методология оценки расходов на выявление, диагностику и лечение туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / С.А. Стерликов, Л.И. Русакова, О.В. Обухова // Менеджер здравоохранения. - 2019. - № 1. - С. 56-63.
48. **Стерликов, С.А.** Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью / С.А. Стерликов, А.Г. Самойлова, В.В. Тестов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 11. - С. 28-34.
49. **Стерликов, С.А.** Эффективность лечения пациентов с мультирезистентным туберкулезом в Российской Федерации и пути ее повышения / С.А. Стерликов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58, № 5. – С. 26-29.
50. **Токтогонова, А.А.** Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А.А. Токтогонова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-68.
51. **Филиппов, А.В.** Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью: московский опыт в мировом контексте / А. В. Филиппов, С. Е. Борисов, Д. И. Иванова [и др.] // Московская медицина. – 2019. – № 6(34). – С. 100-101.
52. **Черноусова, Л.Н.** Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии / Л.Н. Черноусова, С.Н.

Андреевская, Т.Г. Смирнова [и др.] // Бактериология. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 25-34.

53. **Чернохаева, И.В.** Количественная оценка эффективности химиотерапии туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / И.В. Чернохаева, Е.Н. Беляева, Д.Н. Афонин // ТубИнформ. – 2017. – Т. 1, № 2 (2). – С. 29-37.

54. **Чуканов, В.И.** Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда / В.И. Чуканов, Г.О. Каминская, Э. Ливчане // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. - №10. - С.6-10.

55. **Чункаева, Д.Д.** К вопросу о микробиологической диагностике туберкулеза и лекарственной устойчивости. обзор литературы / Д.Д. Чункаева, А.А. Мансурова // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 6. – С. 116-130.

56. **Шмелев, Н.А.** Побочное действие противотуберкулезных препаратов Текст. / Н.А. Шмелев, Э.С. Степанян. -М.: Медицина, 1977. 280 с.

57. **Щегерцов, Д.Ю.** Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Д.Ю. Щегерцов, О.В. Филинюк, Л.Н. Буйнова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43.

58. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России: отчет / Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2021 рук. Нечаева О.Б. — 4-7 с.

59. **Эргешов, А.Э.** Научные достижения отдела фтизиатрии по лечению больных туберкулёзом / А.Э. Эргешов, А.Г. Самойлова, Т.Р. Багдасарян [и др.] // Сб. науч. тр.: «95 лет Центральному НИИ туберкулёза научные труды и

очерки истории института» /под ред. проф. А.Э. Эргешова. - М., 2016. - С.32-44.

60. **Эргешов, А. Э.** Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза / А.Э. Эргешов, Л.Н. Черноусова, С.Н. Андреевская // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74. – № 6. – С. 413-422.

61. **Эргешов, А.Э.** Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / А.Э. Эргешов, О.Г. Комиссарова // Здравоохранение Российской Федерации. - 2017. - № 17. - С. 175.

62. **Эфрон, Г.В.** Контроль лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Воронежской области / Г.В. Эфрон, Г.А. Батищева, Н.П. Мамчик [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 4 (49). – С. 75-78.

63. **Abbate, E.** Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine / E. Abbate, M. Vescovo, M. Natiello [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. - 2012 - Vol. 67, № 2. - P.473-477.

64. **Ahuja, S.D.** Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDRTB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data metaanalysis of 9,153 patients / S.D. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano [et al.] // PLoS Med. - 2012. - Vol. 9: e1001300.

65. **Aung, K.J.** Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients / K.J. Aung, A. Van Deun, E. Declercq [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2014. - Vol.18. - P.1180–1187.

66. **Bahr, N.C.** Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study / N.C. Bahr, E. Nuwagira, E.E. Evans [et al.] // Lancet Infect. Dis. - 2018. - Vol. 18. - P.68–75.

67. **Bastos, M.L.** An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis / M.L. Bastos, Z. Lan, D. Menzies // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49. - P.1600803.
68. **Boehme, C.C.** Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study / C.C. Boehme, M.P. Nicol, P. Nabeta [et al.] // *Lancet.* - 2011. - Vol.377. - P. 1495–1505.
69. **Borisov, S.E.** Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study / S.E. Borisov, K. Dheda, M. Enwerem [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol.49. - P.1700387.
70. **Brown, A.C.** Rapid Whole Genome Sequencing of *M. tuberculosis* directly from clinical samples. - 2015. - 44 p.
71. **Chakravorty, S.** The new Xpert MTB/RIF ultra: improving detection of *Mycobacterium tuberculosis* and resistance to rifampin in an assay suitable for point-of-care testing / S. Chakravorty, A.M. Simmons, M. Rowneki [et al.] // *MBio.* - 2017. - Vol. 8: e00812–7.
72. **Conradie, F.** Sustained high rate of successful treatment outcomes: interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid / F. Conradie, A. Diacon, P. Howell [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 2018. - Vol. 22, Suppl. 2. - P.69.
73. **Dalcolmo, M.** Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide report from Brazil / M. Dalcolmo, R. Gayoso, G. Sotgiu [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol.49(3).
74. **Dheda, K.** Recent controversies about MDR and XDR-TB: global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? / K. Dheda, H. Cox, A. Esmail [et al.] // *Respirology.* - 2018. - Vol. 23. - P.36–45.

75. **Dheda, K.** The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis / K. Dheda, T. Gumbo, G. Maartens [et al.] // *Lancet Respir. Med.* - 2017. - Vol. 5. - P. 291–360.
76. **Diacon, A.H.** Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A.H. Diacon, A. Pym, M.P. Grobusch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2014. - Vol.371. - P. 723–732.
77. **Dominguez, J.** TBNET; RESIST-TB networks. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement / J. Domínguez, E. Boettger, D. Cirillo [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - Vol. 20. - P.24 –42.
78. **Dooley, K.E.** World Health Organization group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: unclear efficacy or untapped potential? / K.E. Dooley, E.A. Obuku, N. Durakovic [et al.] // *J Infect Dis.* - 2013. - Vol.207(9).- P.1352–1358.
79. **Dorman, S.E.** Xpert MTB/RIF ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study / S.E. Dorman, S.G. Schumacher, D. Alland [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* - 2018. - Vol.18. - P.76 –84.
80. **Falzon, D.** World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update / D. Falzon, H.J. Schünemann, E. Harausz [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol.49(3).
81. **Fletcher, J.** Early onset probable linezolid-induced encephalopathy / J. Fletcher, L.E. Aykroyd, E.C. Feucht, J. M. Curtis // *J. Neurology.* - 2010. - № 257. - P. 433-435.
82. **Feuerriegel, S.** PhyResSE: a web tool delineating *Mycobacterium tuberculosis* antibiotic resistance and lineage from whole-genome sequencing data /



- S. Feuerriegel, V. Schleusener, P. Beckert [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2015. - Vol.53. - P.1908–1914.
83. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
84. **Guglielmetti, L.** Mycobacteria M-TMGotFNRCf; the Physicians of the French MDRTBC. Is bedaquiline as effective as fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? / L. Guglielmetti, Le Du D., N. Veziris [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol.48. - P.582–585.
85. **Gunther, G.** Beyond multidrug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET study / G. Günther, F. van Leth, N. Altet [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - Vol.19. - P.1524–1527.
86. **Gunther, G.** Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 / G. Günther, F. van Leth, S. Alexandru [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* - 2015. - Vol. 21. - P.409–416.
87. **Gunther, G.** Treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis / G. Gunther, C. Lange, S. Alexandru [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2016. - Vol.375. - P.1103–1105.
88. **Heyckendorf, J.** Getting personal perspectives on individualized treatment duration in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. Heyckendorf, I.D. Olaru, M. Ruhwald, C. Lange // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2014. - Vol.190. - P. 374–383.
89. **Heyckendorf, J.** What is resistance? Impact of phenotypic versus molecular drug resistance testing on multi- and extensively drug-resistant tuberculosis therapy / J. Heyckendorf, S. Andres, C.U. Koser [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2018. - Vol.62: e01550-17.

90. **Hofmann-Thiel, S.** Mechanisms of heteroresistance to isoniazid and rifampin of *Mycobacterium tuberculosis* in Tashkent, Uzbekistan / S. Hofmann-Thiel, J. van Ingen, K. Feldmann [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2009. - Vol.33. - P.368–374.
91. **Karmakar, M.** Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in *AtpE* / M. Karmakar, C.H. Rodrigues, K.E. Holt [et al.] // *PLoS One.* - 2019. - Vol.14(5):e0217169.
92. **Kaufmann, S.H.** Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies--a state of the art review / S.H. Kaufmann, C. Lange, M. Rao [et al.] // *Lancet Respir. Med.* - 2014. - Vol. 2. - P.301–320.
93. **Kendall, E.A.** Expected effects of adopting a 9 month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a population modelling analysis / E.A. Kendall, A.T. Fojo, D.W. Dowdy // *Lancet Respir. Med.* - 2017. - Vol. 5. - P. 191–199.
94. **Kishor, K.** Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update / K. Kishor, N.Dhasmana, S.S. Kamble, R. K. Sahu // *Curr. Drug. Metab.* - 2015. - Vol. 16, № 7. - P.553-559.
95. **Koh, W.J.** Daily 300 mg dose of linezolid form ultidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients / W. J. Koh, Y.R. Kang, K. Jeon [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - Vol. 67, № 6. - P.1503-1507.
96. **Kranzer, K.** New WHO Treatment Recommendations for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Are We Well Enough Prepared? / K. Kranzer, B. Kalsdorf, J. Heyckendorf [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2019. - Apr 26. [Epub ahead of print].
97. **Leung, C.C.** Tuberculosis: current state of knowledge: an epilogue / C.C. Leung, C. Lange, Y. Zhang // *Respirology.* - 2013. - Vol.18. - P. 1047–1055.

98. **Lindman, M.** Bedaquiline eliminates bactericidal activity of  $\beta$ -lactams against *Mycobacterium abscessus* / M. Lindman, T. Dick // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2019. - Jun 10. [Epub ahead of print].
99. **Metcalf, J.Z.** Cryptic Microheteroresistance explains *Mycobacterium tuberculosis* phenotypic resistance / J.Z. Metcalfe, E. Streicher, G. Theron [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 196. - P.1191–1201.
100. **Migliori G.B.** Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis / G.B. Migliori, G. Sotgiu, N.R. Gandhi [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol.42(1). - P.169179.
101. **Migliori, G.B.** First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs / G.B. Migliori, G. DeIaco, G. Besozzi [et al.] // *Euro Surveill.* - 2007. - Vol.12(20):5.
102. **Mohr, E.** Ferlazzo G., Hewison C. et al. Bedaquiline and delamanid in combination for treatment of drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect Dis.* - 2019. - Vol.19(5):470.
103. **Monedero-Recuero, I.** QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment / L. Hernando-Marrupe, A. Sánchez-Montalvá [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* - 2018.
104. **Nathavitharana, R.R.** Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / R.R. Nathavitharana, P.G. Cudahy, S.G. Schumacher [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol. 49. - P. 1601075.
105. **Ndjeka, N.** High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen / N. Ndjeka, K. Schnippel, I. Master [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol 52. - P.1801528.

106. **Nunn, A.J.** A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis / A.J. Nunn, P.P. Phillips, S.K. Meredith [et al.] // *N Engl J Med.* - 2019. - Vol. 380. - P. 1201–1213.
107. **Olaru, I.D.** High rates of treatment success in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis by individually tailored treatment regimens / I.D. Olaru, C. Lange, A. Indra [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* - 2016. - Vol. 13. - P. 1271–1278.
108. **Orenstein, E. W.** Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / E. W. Orenstein, S. Basu, N. S. Shah, J.R. Andrews, G.H. Friedland [et al.] // *Lancet Infect Dis.* - 2009. - Vol. 9. - P. 153-161
109. **Pankhurst, L.J.** Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study / L.J. Pankhurst, E.C. Del Ojo, A.A. Votintseva [et al.] // *Lancet Respir. Med.* - 2016. - Vol. 4. - P.49-58.
110. **Parida, S.K.** Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies / S.K. Parida, R. Axelsson-Robertson, M.V. Rao [et al.] // *J Intern Med.* - 2015. - Vol.277(4). - P.388–405.
111. **Pasipanodya, J.G.** Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy / J.G. Pasipanodya, S. Srivastava, T. Gumbo // *Clin. Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 55. - P. 169–177.
112. **Piubello, A.** High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses / A. Piubello, S. Harouna, M.B. Souleymane [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2014. - Vol.18. - P.1188-1194.
113. **Pontali, E.** Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management / E. Pontali, D. Visca, R. Centis [et al.] // *Curr Opin Pulm Med.* - 2018. - Vol. 24. - P. 244–252.

114. **Pontali, E.** Multidrug resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline / E. Pontali, L. D'Ambrosio, R. Centis [et al.] // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol.49(3).
115. **Pym, A.S.** TMC207-C209 Study Group. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drugresistant tuberculosis / A.S. Pym, A.H. Diacon, S.J. Tang [et al.] // Eur. Respir. J. - 2016. - Vol. 47. - P.564–574.
116. **Salzer, H.J.** Personalized medicine for chronic respiratory infectious diseases: tuberculosis, nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases, and chronic pulmonary aspergillosis / H.J. Salzer, N. Wassilew, N. Kohler [et al.] //Respiration. - 2016. - Vol. 92. - P. 199–214.
117. **Sanchez-Padilla, E.** Detection of drug-resistant tuberculosis by Xpert MTB/RIF in Swaziland / E. Sanchez-Padilla, M. Merker, P. Beckert [et al.] // New Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P.1179–1181.
118. **Schleusener, V.** Mycobacterium tuberculosis resistance prediction and lineage classification from genome sequencing: comparison of automated analysis tools / V. Schleusener, C. Koser, P. Beckert [et al.] // Sci. Rep. - 2017. - Vol. 7. - P. 46327.
119. **Singla, R.** Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India / R. Singla, J.A. Caminero, A. Jaiswal, N. Singla, [et al.] // Eur. Respir. J. - 2012. - 39, № 4. - P.956-962.
120. **Skelly, M. K.** Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics / M.K. Skelly, B.A. Wattengel, K.E. Starr, J.A. Sellick, K.A.Jr. Mergenhagen <https://www.psychiatrytimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
121. **Somoskovi, A.** A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment / A. Somoskovi, V. Bruderer, R. Hömke [et al.] // Eur Respir J. - 2015. - Vol. 45. - P. 554–557.

122. **Sotgiu, G.** Applicability of the shorter ‘Bangladesh regimen’ in high multidrug-resistant tuberculosis settings / G. Sotgiu, S. Tiberi, R. Centis [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* - 2017. - Vol.56. - P.190-193.
123. **Sotgiu, G.** Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating M DR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis / G. Sotgiu, R. Centis, L. D’Ambrósio, J. W. Alffenaar, H. A. Anger, J. A. Caminero [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2012. - № 40. - P.1430-1442.
124. **Srivastava, S.** Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability / S. Srivastava, J.G. Pasipanodya, C. Meek [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 2011. - Vol. 204. - P. 1951–1959.
125. **Steingart, K.R.** Xpert® Mtb/Rif assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults / K.R. Steingart, H. Sohn, I. Schiller [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013. - CD009593.
126. **Thompson, E.G.** Host blood RNA signatures predict the outcome of tuberculosis treatment / E.G. Thompson, Y. Du, S.T. Malherbe [et al.] // *Tuberculosis (Edinb.)* - 2017. - Vol. 107. - P.48–58.
127. **van Altena, R.** Reduced chance of hearing loss associated with therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / R. van Altena, J.A. Dijkstra, M.E. van der Meer [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2017. - Vol. 61. - e01400–16.
128. **Van der Werf, M.J.** Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe / M.J. van der Werf, C. Ködmön, M. Catchpole // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Vol.49(6). pii: 1700463. <https://doi.org/10.1183/13993003.00463-2017>.
129. **Van Deun, A.** Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis / A. Van Deun, K.J. Maung, M.A. Halim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - Vol. 182. - P. 684–692.

130. **Vjecha, M.J.** Accelerating the development of therapeutic strategies for drug-resistant tuberculosis / M.J. Vjecha, S. Tiberi, A. Zumla // *Nat Rev Drug Discov.* - 2018.-Vol.17(9). - P.607–608.
131. **Votintseva, A.A.** Same-day diagnostic and surveillance data for tuberculosis via whole-genome sequencing of direct respiratory samples / A.A. Votintseva, P. Bradley, L. Pankhurst [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2017. - Vol. 55. - P.1285–1298.
132. **Votintseva, A.A.** Mycobacterial DNA extraction for whole-genome sequencing from early positive liquid (MGIT) cultures / A.A. Votintseva, L.J. Pankhurst, L.W. Anson [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2015. - Vol. 53. - P.1137–1143.
133. **Wattanapokayakit, S.** NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients / S. Wattanapokayakit, T. Mushiroda, H. Yanai [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. - Vol. 20. - P.1364–1369.
134. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report.* - Geneva, World Health Organization, 2017.
135. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report, 2018.* WHO, 2018.
136. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2016 update.* - Geneva, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016.
137. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.* Geneva, World Health Organization, 2019.
138. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.* Geneva, World Health Organization, 2020.
139. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.* Geneva, World Health Organization, 2021.

140. **Xie, Y.L.** Evaluation of a rapid molecular drug-susceptibility test for tuberculosis / Y.L. Xie, S. Chakravorty, D.T. Armstrong [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2017. - Vol.377. - P. 1043–105.
141. **Zhao, Y.** Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study / Y. Zhao, T. Fox, K. Manning [et al.] // *Clin Infect Dis* 2018.
142. **Zignol, M.** Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multi-country surveillance project / M. Zignol, A. Dean, N. Alikhanova et al. // *Lancet Infect Dis.* - 2016. - Vol. 16. - P. 1185–1192.
143. **Zimina, V.N.** Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects / V.N. Zimina, I.B. Viktorova // *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 58-66. (In Russ.)